

**ANNALES
ACADEMIAE MEDICAE
GEDANENSIS
TOM XLI
2011
SUPPLEMENT 11**

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

Marcin Fijałkowski

**Ultradźwiękowa charakterystyka mięśnia lewej
komory serca u chorych na akromegalię**

*Ultrasonic tissue characterization of left ventricular
myocardium in patients with acromegaly*

Rozprawa habilitacyjna

I Katedra i Klinika Kardiologii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Andrzej Rynkiewicz

GDAŃSK 2011

Wydano za zgodą
Senackiej Komisji Wydawnictw Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

REDAKTOR NACZELNY
EDITOR-IN-CHIEF
Marek Grzybiak

HONOROWY REDAKTOR NACZELNY
HONORARY EDITOR-IN-CHIEF
Stefan Raszeja

KOMITET REDAKCYJNY
EDITORIAL BOARD
z-ca redaktora naczelnego – Adam Szarszewski
sekretarz redakcji – Włodzimierz Kuta
redaktor techniczny – Tadeusz Skowrya
Tomasz Bączek, Zdzisław Bereznowski, Anna Grygorowicz, Andrzej Hellmann,
Jerzy Kuczkowski, Krzysztof Narkiewicz, Michał Obuchowski,
Zbigniew Kmiec, Julian Świerczyński, Aleksandra Żurowska

ADRES REDAKCJI
ADDRESS OF EDITORIAL OFFICE
Annales Academiae Medicae Gedanensis
Zakład Anatomii Klinicznej
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Dębinki 1, 80-211 Gdańsk, Poland
e-mail: annales@gumed.edu.pl

Artykuły opublikowane w Annales Academiae Medicae Gedanensis
są zamieszczane w bazie EMBASE
Articles published in Annales Academiae Medicae Gedanensis are covered
by the Excerpta Medica database (EMBASE)

PL ISSN 0303–4135

Gdański Uniwersytet Medyczny

*Pracę dedykuję rodzicom, żonie Jadwidze oraz dzieciom Mikołajowi i Mai, za ich
cierpliwość i wyrozumiałość*

Szczególne podziękowania składam:

*Panu Profesorowi Andrzejowi Rynkiewiczowi za inspirację i okazaną pomoc oraz
Koleżankom i Kolegom z I Katedry i Kliniki Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu
Medycznego*

Spis treści

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW	10
1. WSTĘP	12
1.1. Akromegalia	12
1.1.1. Epidemiologia i patogeneza	12
1.1.2. Objawy kliniczne	12
1.1.3. Wpływ akromegalii na serce	13
1.1.4. Rozpoznanie	14
1.1.5. Leczenie	15
1.1.6. Rokowanie	15
1.2. Przebudowa i przerost mięśnia sercowego	15
1.3. Zwężenie zastawki aortalnej	17
1.4. Nadciśnienie tętnicze	19
1.5. Ultradźwiękowa charakterystyka tkanek	20
2. CEL PRACY	24
3. MATERIAŁ I METODY	25
3.1. Grupa badana – pacjenci z akromegalią	25
3.2. Grupy kontrolne	25
3.2.1. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym	25
3.2.2. Pacjenci ze stenozą zastawki aortalnej	26
3.2.3. Zdrowi ochotnicy	26
3.3. Standardowe badanie echokardiograficzne	26
3.4. Analiza parametrów ultradźwiękowej charakterystyki mięśnia lewej komory ...	30
3.5. Metody analizy statystycznej	32
4. WYNIKI	33
4.1. Grupa pacjentów z akromegalią (AKRO)	33
4.1.1. Podstawowe dane kliniczne	33
4.1.2. Podstawowe pomiary echokardiograficzne	33
4.1.3. Ocena funkcji skurczowej lewej komory	35
4.1.4. Analiza przerostu oraz przebudowy mięśnia lewej komory	35
4.1.5. Analiza funkcji rozkurczowej lewej komory	37
4.1.6. Analiza stężenia GH i IGF-1 w surowicy w odniesieniu do danych klinicznych i echokardiograficznych	38
4.1.7. Analiza ultradźwiękowej charakterystyki miokardium	42
4.1.7.1. Porównanie wartości CVIBS w grupie chorych na akromegalię z grupą zdrowych ochotników	42
4.1.7.2. Wartości dodatkowych parametrów ultradźwiękowej charakterystyki miokardium (IBSed oraz CVIBSindex) w grupie chorych na akromegalię	43
4.1.7.3. Analiza parametrów ultradźwiękowej charakterystyki miokardium w zależności od obecności przebudowy, przerostu oraz dysfunkcji rozkurczowej lewej komory	43
4.1.7.4. Korelacja parametrów ultradźwiękowej charakterystyki miokardium z poziomem stężenia hormonów IGF-1 oraz GH	44
4.1.8. Analiza grupy chorych na akromegalię w zależności od płci	45

4.2. Porównanie chorych na akromegalię z pacjentami z nadciśnieniem tętniczym oraz pacjentami z istotną stenozą zastawki aortalnej	48
4.2.1. Porównanie podstawowych danych klinicznych pomiędzy badanymi grupami.....	49
4.2.2. Porównanie podstawowych pomiarów echokardiograficznych pomiędzy badanymi grupami	50
4.2.3. Porównanie parametrów funkcji skurczowej lewej komory pomiędzy badanymi grupami	51
4.2.4. Porównanie parametrów przebudowy oraz przerostu mięśnia lewej komory pomiędzy badanymi grupami	51
4.2.5. Porównanie parametrów funkcji rozkurczowej lewej komory pomiędzy badanymi grupami	55
4.2.6. Różnice w częstości występowania przerostu, przebudowy oraz dysfunkcji rozkurczowej lewej komory w grupie powstałej z połączenia wszystkich analizowanych pacjentów	57
4.2.7. Analiza wartości CVIBS pomiędzy badanymi grupami pacjentów.....	58
4.2.8. Analiza wartości parametrów IBSe _d oraz CVIBS _{index} pomiędzy badanymi grupami pacjentów.....	60
4.3. Analiza parametrów ultradźwiękowej charakterystyki miokardium w połączonej grupie pacjentów z akromegalią, nadciśnieniem tętniczym oraz ze stenozą zastawki aortalnej	61
4.3.1. Korelacje parametrów ultradźwiękowej charakterystyki miokardium z parametrami przerostu mięśnia lewej komory	61
4.3.2. Analiza parametrów ultradźwiękowej charakterystyki miokardium w zależności od obecności przebudowy, przerostu lub dysfunkcji rozkurczowej lewej komory	64
4.3.3. Korelacje parametrów ultradźwiękowej charakterystyki miokardium z parametrami funkcji skurczowej mięśnia lewej komory	67
4.3.4. Wyznaczenie krzywych ROC dla parametrów ultradźwiękowej charakterystyki miokardium	70
4.3.4.1. Krzywe ROC wyznaczone przez parametry ultradźwiękowej charakterystyki miokardium do przewidywania obecności przerostu mięśnia lewej komory	70
4.3.4.2. Krzywe ROC wyznaczone przez parametry ultradźwiękowej charakterystyki miokardium do przewidywania podwyższonego szacunkowego pomiaru naprężenia końcowo-skurczowego ścian lewej komory (cESS)	72
5. DYSKUSJA	74
5.1. Dane kliniczne	75
5.2. Badanie echokardiograficzne.....	76
5.2.1. Podstawowe pomiary echokardiograficzne	76
5.2.2. Przerost i przebudowa mięśnia lewej komory	76
5.2.3. Funkcja skurczowa mięśnia lewej komory	78
5.2.4. Funkcja rozkurczowa mięśnia lewej komory	80
5.2.5. Analiza poziomu hormonu wzrostu oraz IGF-1	81
5.3. Analiza IBSe.....	83
5.3.1. Grupa chorych na akromegalię.....	83

5.3.2. Analiza IBS w połączonej grupie chorych na akromegalię, nadciśnienie tętnicze oraz stenozę zastawki aortalnej	84
6. PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....	89
7. PIŚMIENNICTWO	91
8. STRESZCZENIE	102
9. SUMMARY	104

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

- A - *late diastolic filing due to atrial contraction* / prędkość maksymalna fali przedsionkowej napływu mitralnego
- AH - *arterial hypertension* / nadciśnienie tętnicze
- AKRO - grupa chorych na akromegalię
- Ar - *pulmonary vein peak reverse flow velocity* / wsteczny przepływ w żyłach płucnych
- AS - *aortic stenosis* / stenoza aortalna
- AUC - *area under curve* / pole pod wykresem krzywej ROC
- BMI - *body mass index* / wskaźnik masy ciała
- BP - *blood pressure* / ciśnienie tętnicze
- BP mean - *mean blood pressure* / średnie ciśnienie tętnicze
- BSA - *body surface area* / pole powierzchni ciała
- cESS - *circumferential end-systolic wall stress* / naprężenie końcowo-skurczowe ściany lewej komory
- CH - *concentric hypertrophy* / koncentryczny przerost mięśnia lewej komory
- CR - *concentric remodeling* / koncentryczna przebudowa
- CVIBS - *cyclic variation of integrated backscatter* / zmienność w cyklu serca natężenia wstecznie rozproszonych fal ultradźwiękowych
- CVIBS_{post} - CVIBS ściany tylnej lewej komory
- CVIBS_{sept} - CVIBS przegrody międzykomorowej
- CVIBS_{mean} - uśredniona wartość CVIBS dla przegrody międzykomorowej oraz ściany tylnej
- CVIBS_{index} - CVIBS indeksowany wartością późno-rozkurczową IBS
- CVIBS_{index post} - CVIBSindex ściany tylnej lewej komory
- CVIBS_{index sept} - CVIBSindex przegrody międzykomorowej
- CVIBS_{index mean} - uśredniona wartość CVIBSindex dla przegrody międzykomorowej oraz ściany tylnej
- D - *pulmonary vein diastolic forward flow velocity* / prędkość maksymalna fali rozkurczowej w żyłach płucnych
- DBP - *diastolic blood pressure* / rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi
- DR - *mild LV diastolic dysfunction* / łagodna dysfunkcja rozkurczowa lewej komory
- DT - *deceleration time* / czas deceleracji fali wczesnego napływu
- E - *peak velocity of early diastolic filling of mitral inflow* / prędkość maksymalna fali wczesnego napełniania lewej komory
- e - *peak early diastolic velocity of the mitral anulus* / prędkość maksymalna wczesnego rozkurczowego ruchu pierścienia mitralnego
- EDV - *end-diastolic volume* / objętość końcowo-rozkurczowa lewej komory
- ESV - *end-systolic volume* / objętość końcowo-skurczowa lewej komory
- EH - *excentric hypertrophy* / ekscentryczny przerost mięśnia lewej komory
- FS - *fractional shortening* / frakcja skracania
- GH - *growth hormone* / hormon wzrostu
- GHRH - *growth-hormone-releasing hormone* / somatoliberyna
- HR - *heart rate* / częstość akcji serca
- IBS - *integrated backscatter* / natężenie wstecznie rozproszonych fal ultradźwiękowych
- IBSed - *end-diastolic integrated backscatter* / późno-rozkurczowa wartość natężenia wstecznie rozproszonych fal ultradźwiękowych

- IBSed_{sept} - IBSed przegrody międzykomorowej
IBSed_{post} - IBSed ściany tylnej lewej komory
IBSed_{mean} - uśredniona wartość IBSed dla przegrody międzykomorowej oraz ściany tylnej
IGF-1 - *insuline-like growth factor 1* / insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1
IVRT - *isovolumic relaxation time* / czas izowolumetrycznego rozkurczu
IVSDd - *interventricular septal diastolic diameter* / rozkurczowa grubość przegrody międzykomorowej
LP - lewy przedsionek / *left atrium (LA)*
LK - lewa komora / *left ventricle (LV)*
LVDd - *left ventricular diastolic diameter* / wymiar końcowo-rozkurczowy jamy lewej komory
LVDs - *left ventricular systolic diameter* / wymiar końcowo-skurczowy jamy lewej komory
LVH - *left ventricular hypertrophy* / przerost mięśnia lewej komory
LVEF - *left ventricular ejection fraction* / frakcja wyrzutowa lewej komory
LVM - *left ventricular mass* / masa mięśnia lewej komory
LVMI - *left ventricular mass index* / masa mięśnia lewej komory indeksowana polem powierzchni ciała
MRI - *magnetic resonance imaging* / obrazowanie rezonansem magnetycznym
mwFS - *mid-wall fractional shortening* / frakcja skracania włókien środkowych ściany lewej komory
NPV - *negative predictive value* / ujemna wartość predykcyjna
PF - *moderate LV diastolic dysfunction* / umiarkowana dysfunkcja rozkurczowa lewej komory
PPV - *positive predictive value* / dodatnia wartość predykcyjna
PWTd - *posteriori wall diastolic thickness* / rozkurczowa grubość tylnej ściany lewej komory
PWTs - *posteriori wall systolic thickness* / skurczowa grubość tylnej ściany lewej komory
RF - *severe LV diastolic dysfunction* / ciężka dysfunkcja rozkurczowa lewej komory
ROC - *receiver operating characteristics* / krzywa operacyjna odbiornika
RWT - *relative wall thickness* / względna grubość mięśnia lewej komory
S - *pulmonary vein systolic forward flow velocity* / prędkość maksymalna fali skurczowej w żyłach płucnych
SBP - *systolic blood pressure* / skurczowe ciśnienie tętnicze krwi

1. WSTĘP

1.1. Akromegalia

1.1.1. Epidemiologia i patogeneza

W 1864 roku czaszkę kobiety dotkniętej, jak wtedy sądzono przez *prosopectasie* (z greckiego *prospan* – twarz, *ektasis* – poszerzenie) opisał Verga i umieścił ją, jako eksponat w Muzeum Anatomii w Modenie. W 1881 roku Brigidi, w wyniku badania autopsyjnego włoskiego aktora Ghirlezonego o rysach i typowych objawach klinicznych dla akromegalii, zawarł informację o powiększonych narządach wewnętrznych oraz przysadce mózgowej. Pięć lat później doktor Pierre Marie przy opisie dwóch przypadków choroby przebiegającej z powiększeniem narządów wewnętrznych w tym przysadki mózgowej po raz pierwszy użył słowa akromegalia. Dopiero w 1909 roku doktor Harvey Cushing po raz pierwszy jednoznacznie zasugerował patogenезę choroby, jak również opisał remisję objawów akromegalii po częściowej resekcji przysadki mózgowej [1].

Akromegalia jest rzadką endokrynopatią z zapadalnością wynoszącą 3-4 nowych przypadków na milion na rok. Podłożem choroby jest nadmierne wydzielanie hormonu wzrostu (GH – *growth hormone*). W 99% przypadkach akromegalia spowodowana jest gruczolakiem przysadki wywodzącym się z komórek somatotropowych. Są to guzy z komórek monoklonalnych, powstające w wyniku mutacji pojedynczych komórek. Przyczyną niekontrolowanego wzrostu komórek gruczolaka produkującego GH jest u 40% chorych mutacja białek prowadząca do ciągłej aktywacji receptora dla somatoliberyny (GHRH). W konsekwencji dochodzi do nadmiernej i niekontrolowanej proliferacji komórek somatotropowych i niekontrolowanego wydzielania GH. Bardzo rzadko (<1% przypadków) dochodzi do nadmiernego wydzielania GHRH ekotopowo przez rakowiaka oskrzela lub przewodu pokarmowego albo przez wyspiaka trzustki. Zwiększone wydzielanie GH prowadzi do nadmiernej syntezy w wątrobie i tkankach obwodowych somatomedyny C zwanej insulinopodobnym czynnikiem wzrostu typu 1 (IGF-1 – *insuline-like growth factor 1*). Stymuluje on podział komórek w tkankach docelowych, co prowadzi w efekcie do rozrostu tkanek miękkich i kości. W 80% gruczolaki somatotropowe to makrogruczolaki. Dodatkowo akromegalia może być składową zespołu MEN 1 wraz z pierwotną nadczynnością przytarczyc i wyspiakiem trzustki [2-4].

1.1.2. Objawy kliniczne

Akromegalia prowadzi do zniekształcenia wyglądu zewnętrznego i wielu powikłań układowych – głównie układu sercowo-naczyniowego, oddechowego, powikłań przemiany materii czy powikłań ze strony kości i stawów. Z powodu powolnego narastania objawów, choroba bywa często rozpoznawana dopiero po około 10 latach jej trwania. W początkowym okresie choroby dochodzi do postępujących zmian wyglądu zewnętrznego – powiększenia rąk, stóp oraz twarzoczaszki i języka. Dochodzi również do obrzęku tkanek miękkich, a chorzy, w aktywnej postaci choroby, zgłaszają zlewne poty oraz częste bóle głowy. Zmianie ulega również barwa głosu oraz dochodzi do nadmiernego

owłosienia skóry. W miarę ekspansji guza może dojść do ucisku skrzyżowania nerwów wzrokowych [1, 2, 5].

Tabela 1. Objawy akromegalii ze strony różnych układów (układ sercowo-naczyniowy został omówiony oddzielnie) [1]

Table 1. Symptoms of acromegaly by various systems (cardiovascular system is discussed separately)

Układ oddechowy / <i>The respiratory system</i>	- obturacyjny bezdech senny / <i>obstructive sleep apnea</i> - upośledzona drożność górnych dróg oddechowych / <i>impaired upper airway patency</i>
Układ wewnętrzny- dzielniczy / The endo- crine system	- upośledzona tolerancja glukozy lub cukrzyca / <i>impaired glucose tolerance or diabetes</i> - nadczynność tarczycy / <i>hyperthyroidism</i> - objawy nadczynności przytarczyc i guzów trzustki (MEN1) / <i>symptoms of hyperparathyroidism and pancreatic tumors</i> - objawy hiperprolaktynemii / <i>symptoms of hyperprolactinemia</i>
Układ pokarmowy / <i>The digestive system</i>	- zaparcia / <i>constipation</i> - polipy jelita grubego / <i>colon polyps</i>
Układ moczowo- płciowy / The urogeni- tal system	- obniżenie libido / <i>decreased libido</i> - impotencja / <i>impotence</i> - kamica nerkowa / <i>nephrolithiasis</i>
Układ nerwowy / The nervous system	- bóle głowy / <i>headaches</i> - zespół cieśni nadgarstka / <i>the carpal tunnel syndrome</i> - niedowłady / <i>paresis</i>
Układ kostno- stawowy / The muscu- loskeletal system	- bóle kości i stawów / <i>pain in bones and joints</i> - zmiany zwyrodnieniowo-wytwórcze / <i>degenerative-productive changes</i>

1.1.3. Wpływ akromegalii na serce

Hormony GH oraz IGF-1 wpływają na kardiomiocyty w sposób bezpośredni i pośredni. Główną konsekwencją podwyższonego poziomu GH i IGF-1 w przebiegu akromegalii ze strony układu sercowo-naczyniowego jest przerost mięśnia lewej komory. Szacuje się, że średnio występuje on u około 60% chorych [6]. Pogrubieniu ulega ściana lewej komory oraz przegroda międzykomorowa przy zachowanych wymiarach jamy lewej komory. Receptory dla GH oraz IGF-1 rozmieszczone są na kardiomiocytach, co w konsekwencji prowadzi do ich hipertrofii. Zmiany w sercu zachodzące w przebiegu akromegalii prowadzą do stanu określanego mianem kardiomiopatii akromegalicznej (*acromegalic cardiomyopathy*) [7]. Przebiega ona w trzech fazach. W pierwszym okresie choroby dochodzi do poprawy kurczliwości miokardium poprzez przeładowanie przestrzeni międzykomórkowych jonami wapnia oraz zwiększeniem wrażliwości na nie włókien kurczliwych. Często dochodzi również do przyśpieszenia akcji serca i zwiększenia objętości wyrzutowej, co może prowadzić do zespołu hiperkinetycznego serca. Z powodu antynatiuretycznego działania GH może dochodzić do zwiększenia obciążenia wstępnego [3]. Niektórzy badacze donoszą również o możliwości śródmiąższowego obrzęku miokardium w początkowym okresie choroby [5]. W drugim etapie choroby w miarę trwania nieleczonej akromegalii, wraz z nasilaniem się hipertrofii, mogą pojawić

się zaburzenia funkcji rozkurczowej pod postacią zwolnionej relaksacji mięśnia lewej komory, a następnie stopniowe włóknienie mięśnia sercowego. Zostało to potwierdzone w badaniach histologicznych u chorych z wieloletnią akromegalią. Osłabieniu może ulec również funkcja skurczowa lewej komory w trakcie wysiłku. Końcowym, trzecim, obecnie rzadko opisywanym etapem nieleczonej choroby jest kardiomiopatia endokrynną przebiegająca z uszkodzeniem spoczynkowej funkcji skurczowej mięśnia lewej komory, poszerzeniem jam serca oraz objawami niewydolności serca. Do tak zaawansowanego uszkodzenia serca dochodzi jedynie u ok. 3% pacjentów [8-10]. Dodatkowo u chorych na akromegalię mogą wystąpić zaburzenia rytmu najczęściej pod postacią skurczów dodatkowych czy migotania przedsionków. Częściej niż w populacji osób zdrowych u chorych na akromegalię może dojść do różnego stopnia dysfunkcji zastawki mitralnej czy aortalnej (nawet do 19% chorych w badaniach autopsyjnych) [2].

Okolo 46% chorych na akromegalię ma nadciśnienie tętnicze (AH) u podłoża którego może leżeć większa objętość krążącej krwi (hiperwolemia), dysfunkcja endotelium czy obturacyjny bezdech senny lub insulinooporność. Należy podkreślić, że obecność nadciśnienia tętniczego nie jest warunkiem koniecznym do wystąpienia przerostu lewej komory (LVH) u tych chorych. Nie ma jednomyślności, co do częstości występowania choroby wieńcowej u chorych na akromegalię w porównaniu do populacji osób zdrowych. Jest jednak pewne, że u pacjentów z akromegalią częściej występują czynniki ryzyka miażdżycy takie jak zwiększone stężenie lipoproteiny (a), trójglicerydów czy fibrynogenu [5, 8, 11].

1.1.4. Rozpoznanie

Rozpoznanie czynnej postaci akromegalii opiera się na objawach klinicznych, hormonalnych i radiologicznych. W diagnostyce hormonalnej podstawowe znaczenie ma brak zahamowania wydzielania GH (poziom $> 1 \mu\text{g/l}$) po doustnym obciążeniu 75 g glukozy oraz stężenie IGF-1 w surowicy powyżej normy dla płci i wieku.

Tabela 2. Prawidłowe zakresy poziomu IGF-1 w surowicy w zależności od wieku oraz płci [2]
Table 2. The correct ranges of IGF-1 level in serum depending on the age and gender

Poziom IGF-1 / IGF-1 level (ng/ml)		
Wiek / Age	Płeć męska / Males	Płeć żeńska / Females
2 miesiące / months - 5 lat / years	17-248	17-248
6 - 8 lat / years	88-474	88-474
9 - 11 lat / years	110-565	117-771
12 - 15 lat / years	202-957	261-1096
16 - 24 lat / years	182-780	182-780
25 - 39 lat / years	114-492	114-492
40 - 54 lat / years	90-360	90-360
>55 lat / years	71-290	71-290

Prawidłowy poziom IGF-1 oraz GH $<4 \mu\text{g/l}$ (tabela 2) wykluczają zazwyczaj rozpoznanie czynnej postaci akromegalii. Do potwierdzenia obecności oraz oszacowania wielkości guza najlepsze zastosowanie ma badanie rezonansem magnetycznym (MRI) [2, 8].

1.1.5. Leczenie

Celem leczenia jest normalizacja wydzielania GH oraz IGF-1, a poprzez to zmniejszenie śmiertelności chorych na akromegalię. W leczeniu akromegalii stosuje się metody chirurgiczne i radioterapię, jak również leczenie zachowawcze.

Leczenie operacyjne, czyli usunięcie guza przez zatokę klinową jest metodą z wyboru i w znacznym odsetku prowadzi do całkowitego wyleczenia pacjenta (80-90% przy obecności mikrogruczolaków). W doświadczonych ośrodkach poważne powikłania stanowią mniej niż 2% przypadków [10].

Radioterapia może zmniejszyć rozmiary guza oraz obniżyć stężenie GH i IGF-1 w surowicy, jednak jej efekty pojawiają się z opóźnieniem i często towarzyszy im niedoczynność przysadki, a czasami uszkodzenie nerwów wzrokowych. Obecnie wskazania do tego typu leczenia u chorych na akromegalię uległy znacznemu ograniczeniu [12, 13].

Leczenie zachowawcze to głównie zastosowanie analogów somatostatyny o przedłużonym działaniu (oktreotyd i lanreotyd) oraz przy braku pożądanego efektu dodatkowo leki dopaminergiczne. Inną opcją jest stosowanie pegvisomantu, zmodyfikowanego genetycznie oraz chemicznie analogu hormonu wzrostu, który jest antagonistą receptora hormonu wzrostu. Stanowi on nową alternatywę w farmakologicznym leczeniu akromegalii. Mechanizm jego działania polega na kompetycyjnym blokowaniu wpływu endogennego hormonu wzrostu. Podstawowe wskazania to zastosowanie tych leków przed planowaną operacją celem zmniejszenia rozmiarów guza oraz zmiany jego konsystencji. W przypadku braku zgody na operację lub przy przeciwwskazaniach do zabiegu czy nieskuteczności postępowania chirurgicznego również stosuje się leczenie farmakologiczne. Skuteczność w normalizacji stężeń w surowicy GH i IGF-1 przy stosowaniu analogów somatostatyn wynosi 50-66%. Dodatkowo leki te skutecznie łagodzą większość objawów towarzyszących akromegalii [2, 8, 14, 15].

1.1.6. Rokowanie

Przewidywana długość życia chorych na nieleczoną akromegalię jest średnio o 10 lat krótsza, a śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego czy oddechowego jest 3-4 razy większa niż w populacji osób zdrowych [8].

1.2. Przebudowa i przerost mięśnia sercowego

Przebudowa mięśnia sercowego (*cardiac remodeling*) jest to zmiana kształtu, wymiarów i struktury mięśnia sercowego niezależnie od etiopatogenezy. W sercu narażonym na działanie czynników patogennych, takich jak wzrost obciążenia wstępnego, następczego, ogniskowa martwica, zapalenie, działanie hormonów anabolicznych czy

cukrzyca dochodzi do uruchomienia mechanizmów kompensacyjnych prowadzących do przebudowy. Dotyczy ona zmian morfologicznych obejmujących wszystkie elementy struktury mięśnia sercowego na poziomie komórkowym, tkankowym i narządowym. Chociaż czynniki wywołujące przerost są różne, to wyzwalają one podobne mechanizmy molekularne, biochemiczne i morfologiczne. Początek przebudowy zaczyna się od zmiany ekspresji genów i inicjacji syntezy białek niezbędnych do jej przebiegu. W wyniku adaptacji do czynników środowiskowych w ramach przebudowy może dochodzić do przerostu masy mięśniowej [16-20].

Powstanie przerostu lewej komory wiąże się z trzema głównymi anatomicznymi komponentami, których proporcje mogą być różne u poszczególnych osób: zwiększenie masy komórek mięśnia sercowego, zwiększenie objętości tkanki łącznej oraz zwiększenie wymiarów lewej komory. Przerost mięśnia lewej komory może być indukowany przez wzrost obciążenia następczego (stenoza aortalna, nadciśnienie tętnicze), wzrost obciążenia wstępnego (niedomykalność mitralna lub/i aortalna), upośledzoną kurczliwość globalną lub odcinkową (choroba wieńcowa, zapalenie mięśnia sercowego). W najnowszych badaniach wykazano związek między LVH, a funkcją nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [21]. Stwierdzono również, że istnieje stała odwrotna zależność między masą mięśnia lewej komory (LVM), a współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR) u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, bez związku z przeciążeniem hemodynamicznym. Może to wskazywać, że retencja sodu i towarzyszące zmiany w układzie renina–angiotensyna–aldosteron (RAAS) oraz nadaktywność układu współczulnego stanowią ważny mechanizm prowadzący do LVH [21, 22]. Do przerostu mięśnia lewej komory może również dochodzić w drodze nadmiernej ale fizjologicznej stymulacji u podłoża, której leży aktywacja receptorów dla insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1. Akromegalia dostarcza unikatowego modelu przerostu mięśnia lewej komory niewynikającego przeważnie ze zwiększonego mechanicznego przeciążenia ciśnieniowego serca. Mięsień LK u chorych na akromegalię zazwyczaj nie jest ekspozowany na klasyczne przyczyny powodujące niewydolność serca. Kardiomiopatia u chorych na akromegalię jest najlepszym przykładem wpływu nadmiernej aktywacji fizjologicznych szlaków na drodze nadmiernego stężenia hormonów takich jak GH i IGF-1. „Serce atlety” uważane może być za podobny model, gdzie przerost mięśnia lewej komory jest konsekwencją fizjologicznej adaptacji do powtarzającego się wytężonego wysiłku [23, 24].

W początkowej fazie, w wyniku działania różnych mechanizmów inicjujących przerost, dochodzi do wzrostu aktywności specyficznych czynników neurohormonalnych dla różnych typów przerostu. Jednak w przypadku utrzymywania się czynnika sprawczego przerostu w przebiegu choroby, rozwija się niewydolność serca wspólna dla wszystkich typów przerostu. Nie jest w pełni potwierdzone czy w akromegalii dochodzi jedynie do przerostu miocytów w wyniku stymulacji pośredniej podwyższonym stężeniem GH czy również do nadmiernego włóknienia, a jeżeli tak, to w jakich proporcjach. Populacje pacjentów z nadciśnieniem tętniczym czy stenozą zastawki aortalnej są dobrze przebadane i scharakteryzowane pod względem klinicznym, echokardiograficznym oraz histologicznym. Jak na tle tych chorób, prowadzących w przebiegu swojej historii naturalnej do przerostu mięśnia lewej komory w wyniku przeciążenia ciśnieniowego lokalizują się zmiany echokardiograficzne u chorych na akromegalię nie zostało do tej pory wystarczająco przebadane [25, 26].

Akromegalia jest modelem progresywnego przerostu mięśnia lewej komory, a w konsekwencji, nieleczona prowadzi po wielu latach do niewydolności serca. Przez długi

okres sam przerost mięśnia LK nie prowadzi do niewydolności serca. Ważnym jednak jest, że przy długotrwałej stymulacji przez GH dochodzi do gruntownej przebudowy miokardium. Dodatkowo w nieleczonej i długotrwałej akromegalii dochodzi do powolnej apoptozy miokardiocytów oraz innych komórek pomimo udokumentowanego anty-apoptotycznego działania IGF-1. W warunkach podwyższonego stężenia GH zdolności kardiomiocytów do skurczu są zachowane, a nawet podwyższone. Obserwacja ta może tłumaczyć, dlaczego bezpośredni wpływ GH na kardiomiocyty nie powodzi do niewydolności serca w akromegalii, a bardziej istotny może być remodeling śródmiaższowy oraz apoptoza komórek [27-29].

Generalnie przerost mięśnia lewej komory serca ma decydujące znaczenie w prognozowaniu funkcji serca. Wykazano, że przerost mięśnia lewej komory znacznie zwiększa ryzyko nie tylko niewydolności serca, ale i choroby wieńcowej, udaru mózgu oraz chorób naczyń obwodowych. Na podstawie obserwacji z badania Framingham dowiedziono, że u osób z przerostem lewej komory, w porównaniu do pacjentów w tym samym wieku ale bez LVH, śmiertelność całkowita była 4-krotnie większa, zaś śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych wzrosła aż 7-9-krotnie [30-32]. Także 10-letnie badania w Cornell-Hospital, prowadzone wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, wykazały, że całkowita śmiertelność w grupie z przerostem była istotnie wyższa niż śmiertelność osób bez przerostu lewej komory serca (16% vs 2%, $p = 0,001$). Podobną zależność stwierdzono oceniając śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych (14% vs 0,5%, $p < 0,001$), a także częstość występowania ostrych powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego. W analizie wieloczynnikowej LVH okazał się najpewniejszym wskaźnikiem rokowniczym w przewidywaniu śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych [22-24].

1.3. Zwężenie zastawki aortalnej

Zwężenie zastawki aortalnej (AS) jest jedną z najczęściej występujących nabytych wad zastawkowych u dorosłych w Europie i Ameryce Północnej. Uważa się, że około 2-7% populacji w wieku powyżej 65 roku życia jest dotkniętych tym schorzeniem w różnym stopniu nasilenia. Najczęstszą przyczyną izolowanego zwężenia zastawki aortalnej są zmiany zwyrodnieniowe powodujące unieruchomienie płatków złogami wapnia [33]. Depozyty wapnia zaburzają prawidłowy ruch płatków doprowadzając do zmniejszenia pola powierzchni ujścia zastawki. Odkładanie się soli wapnia na zastawce aortalnej jest typowym zwyrodnieniem dystroficznym będącym konsekwencją przewlekłego procesu podobnego do obserwowanego w blaszkach miażdżycowych. Podstawową rolę w rozwoju zmian na zastawce aortalnej, tak jak w przypadku zmian miażdżycowych, odgrywają utlenione cząsteczki LDL. Kolejnym czynnikiem leżącym u podłoża zarówno zwyrodnieniowej stenozy jak i zmian miażdżycowych w ścianie tętnic jest prozapalna aktywacja śródbłonna. Wśród najważniejszych czynników predysponujących do rozwoju degeneracyjnej stenozy zastawki aortalnej są: podwyższony poziom cholesterolu LDL we krwi, podwyższone stężenie lipoproteiny (a) we krwi, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, palenie tytoniu oraz płeć męska [34-37].

Zmiany na zastawce aortalnej mogą się również rozwinąć w przebiegu choroby reumatycznej, prowadząc do powstania zwężenia ujścia aorty poprzez zrośnięcie spoidła oraz zbliżowanie i zwapnienie płatków. Dwupłatkowa zastawka aortalna jest rela-

tywnie często występującą wadą wrodzoną, w której zmiany degeneracyjne mogą się pojawić dużo wcześniej niż na podłożu prawidłowej zastawki trójpłatkowej [38].

Zgodnie z wytycznymi ACC/AHA z 2006 roku oraz wytycznymi ESC z 2007 roku za istotną stenozę zastawki aortalnej uważa się pole powierzchni ujścia zastawki $< 1 \text{ cm}^2$, średni gradient $> 40 \text{ mmHg}$ czy maksymalną prędkość przez zastawkę $> 4,0 \text{ m/s}$ przy prawidłowej funkcji skurczowej lewej komory. AS może pozostawać przez długi okres bezobjawowa nawet u chorych z echokardiograficznymi wykładnikami istotności tej wady. Z drugiej strony chorzy z jedynie umiarkowaną AS mogą prezentować nasilone objawy kliniczne. Postęp choroby jest trudny do przewidzenia u konkretnego pacjenta i jest znacznie szybszy u chorych z AS o etiologii zwyrodnieniowej i z dużymi zwapnieniami na zastawce aortalnej. Rokowanie chorych z AS pogarsza się dramatycznie w momencie pojawienia się pierwszych objawów tej choroby, takich jak dolegliwości stenokardialne, omdlenia czy objawy niewydolności serca, a mediana przeżycia wynosi wtedy 2-3 lata. Obecnie wiadomo, że ryzyko nagłej śmierci sercowej u chorych bezobjawowych z AS jest niewielkie i wynosi $< 1\%$ na rok, a znacznie wzrasta wraz z pojawieniem się objawów klinicznych [11, 39, 40].

Badanie echokardiograficzne jest najważniejszym i podstawowym narzędziem w rozpoznawaniu, ocenie istotności oraz obserwacji progresji stenozы zastawki aortalnej. Dodatkowo, badanie echokardiograficzne dostarcza informacji o funkcji i budowie lewej komory, przeroście mięśnia lewej komory czy współistnieniu innych wad serca [40-42].

Przy patologicznym obciążeniu wstępnym dochodzi do wzrostu objętości lewej komory. Wzrost gradientu ciśnień pomiędzy jamą lewej komory a aortą, w wyniku istotnego zwężenia ujścia zastawki aortalnej, prowadzi do podwyższenia obciążenia następczego i przerostu koncentrycznego, w którym wzrostowi masy mięśniowej nie towarzyszy początkowo zmiana objętości lewej komory. Powolne zwiększanie się objętości lewej komory w przeroście dośrodkowym świadczy o wyczerpaniu się rezerwy kurczliwej i przechodzeniu przerostu z formy wyrównanej w niewyrównaną [43]. W analizie typu oraz zaawansowania przerostu mięśnia lewej komory ma zastosowanie współczynnik stosunku promienia lewej komory (r) do średniej grubości jej ściany (T_h). W stenozie zastawki aortalnej wartość tego współczynnika maleje, co pozwala utrzymać względnie stałe naprężenie ścian mięśnia lewej komory mimo wzrostu ciśnienia w lewej komorze – prawo Laplace’a:

$$T = p \times \frac{r^2}{T_h}$$

gdzie: T – naprężenie ściany; p – ciśnienie skurczowe w komorze; r – promień komory; T_h – grubość ściany.

Nasilenie zmian adaptacyjnych różni się pomiędzy pacjentami i jest tylko częściowo skorelowane ze stopniem zwężenia zastawki aortalnej. Niekiedy przerost mięśnia lewej komory jest bardziej wyrażony niż to wynika z prawa Laplace’a i dochodzi do nadmiernego i nieproporcjonalnego przerostu mięśnia lewej komory morfologicznie podobnego do tego, który ma miejsce w kardiomiopatii przerostowej. W następstwie powyższych procesów dochodzi początkowo do dysfunkcji rozkurczowej mięśnia lewej komory. Obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory jest pierwszym sygnałem o zmianie charakteru przerostu na nieadekwatny i wyczerpaniu się mechanizmów kompensacyjnych, co

znalazło potwierdzenie w wytycznych dotyczących kwalifikacji pacjentów ze stenozą aortalną do operacji wymiany zastawki [34, 44-47].

1.4. Nadciśnienie tętnicze

Na nadciśnienie tętnicze (AH) choruje blisko 50 milionów osób w USA i około 1 miliarda ludzi na całym świecie. Nadciśnienie tętnicze dotyka około 29% dorosłych Polaków [48, 49]. W przebiegu AH, w odpowiedzi na zwiększone naprężenie końcowo-skurczowe ścian LK, dochodzi do przerostu mięśnia sercowego ze zmianą proporcji pomiędzy masą kardiomiocytów i naczyń a ilością substancji międzykomórkowej. Oprócz przerostu kardiomiocytów pojawia się wzrost ilości kolagenu typu I, bardziej wytrzymałego, ale mniej rozciągliwego, co prowadzi do zwiększenia sztywności ścian serca. W rozwoju LVH, obok niewątpliwego wpływu ciśnienia tętniczego, podkreśla się także rolę czynników środowiskowych takich jak dieta, stres czy alkohol oraz czynników osobniczych i humoralnych. Wśród czynników osobniczych sprzyjających powstawaniu LVH wymienia się przede wszystkim podeszły wiek, jak również płć męską, czarną rasę i otyłość. Do czynników humoralnych zalicza się aminy katecholowe, układ renina-angiotensyna-aldosteron, insulinę, tyroksynę i parathormon. Analizując mechanizm powstawania przerostu, można wyróżnić czynniki inicjujące, pośredniczące i zmianę regulacji genów. Rolę inicjującą przypisuje się wpływom środowiskowym, czynnikom humoralnym, a przede wszystkim wzrostowi naprężenia ścian lewej komory [17, 21, 32, 50-53].

W badaniach z Framingham wykazano zależność pomiędzy występowaniem przerostu lewej komory serca a wiekiem, płcią oraz wysokością ciśnienia tętniczego. W grupie mężczyzn ze średnim ciśnieniem skurczowym około 120 mmHg i w przedziale wieku 29-44 LVH występował u 1,3% badanych, a w przedziale wieku między 55 a 62 rokiem życia u 5,9% badanych. Natomiast w grupie z ciśnieniem skurczowym powyżej 200 mmHg (w tych samych przedziałach wieku) LVH wykazano u odpowiednio 33,3% i 47,1% badanych [54].

Większa czułość echokardiografii w wykrywaniu przerostu pozwoliła na bardziej precyzyjną ocenę częstości i znaczenia LVH. Devereux i wsp. wykazali, że wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w średnim wieku występowanie LVH wg oceny echokardiograficznej waha się od 23 do 48%. Na duży rozrzut tej częstości ma wpływ współistnienie innych chorób, wiek i rasa wybranej populacji [55].

Morfologicznym cechem przerostu mięśnia sercowego w przebiegu nadciśnienia tętniczego od samego początku towarzyszy upośledzenie funkcji rozkurczowej lewej komory. Pacjenci z utrwalonym nadciśnieniem tętniczym o charakterze skurczowo-rozkurczowym lub izolowanym skurczowym wykazują wyraźne wydłużenie trwania okresu szybkiego napełniania i zmniejszenia prędkości napływu krwi do lewej komory w tej fazie. Odchylenia te pogłębiają się znacznie wraz ze wzrostem masy lewej komory. Mimo wczesnego upośledzenia funkcji rozkurczowej, funkcja skurczowa LK u osób z nadciśnieniem tętniczym długo pozostaje w granicach prawidłowych. Dopiero upośledzenie ukrwienia przerostniętego mięśnia serca i idące za tym zaburzenia metaboliczne oraz nadmierne włóknienie ścian serca prowadzi do pojawienia się także dysfunkcji skurczowej. Obniżeniu ulegają wtedy zarówno frakcja wyrzutowa, jak i szybkość skracania włókien okrężnych, co z czasem prowadzi do zmniejszenia objętości wyrzutowej i

do kompensacyjnego przyspieszenia rytmu serca. Wzrost ciśnienia uruchamia wiele mechanizmów na poziomie wewnątrzkomórkowym o charakterze wyrównawczym. Istotną rolę odgrywają tu takie czynniki jak stymulacja układu współczulnego, układu renina-angiotensyna czy retencja sodu.

Przerost lewej komory, jako niezależny czynnik ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, musi być brany pod uwagę przy ocenie rokowania pacjenta po uwzględnieniu tradycyjnych czynników ryzyka i wartości ciśnienia krwi. Uważa się, że stwierdzenie przerostu lewej komory lepiej odzwierciedla długotrwałą ekspozycję na wysokie ciśnienie niż standardowy pojedynczy pomiar ciśnienia krwi w gabinecie lekarskim [56, 57].

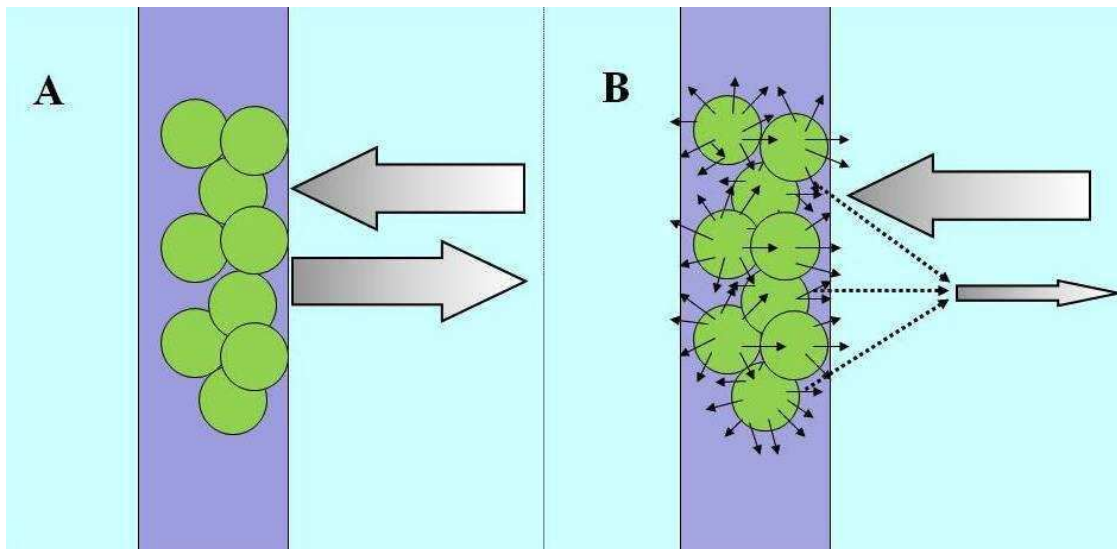
Aktualnie obowiązujące zalecenia Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego – ESH (European Society of Hypertension) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego – ESC (European Society of Cardiology) dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego podkreślają, że czynnikiem determinującym całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych z rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym są subkliniczne uszkodzenia narządowe typowe dla tego procesu chorobowego. Zaliczany jest do nich właśnie przerost lewej komory serca obok pogrubienia ścian dużych tętnic, uszkodzenia nerek, zmian w siatkówce oka czy w strukturach mózgu. Występowanie któregośkolwiek z wymienionych subklinicznych uszkodzeń narządowych wskazuje na zwiększone ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych [58, 59].

1.5. Ultradźwiękowa charakterystyka tkanek

Prace nad szerszym wykorzystaniem ultradźwięków do oceny jakościowej mięśnia sercowego w różnych stanach patologicznych trwają od ponad 20 lat. Jedną z metod jest pomiar natężenia wstecznie rozproszonych od składników miokardium w kierunku głowicy fal ultradźwiękowych (**IBS** - *integrated backscatter*). Stosując pewne uproszczenie można określić ten pomiar, jako ultradźwiękową charakterystykę tkanek (*ultrasonic tissue characterization*). Najczęstszym parametrem tej charakterystyki analizowanym w piśmiennictwie jest zmienność natężenia w cyklu serca (skurczowo-rozkurczowa) wstecznie rozproszonych ultradźwięków (**CVIBS** - *cyclic variation of integrated backscatter*) [60–63].

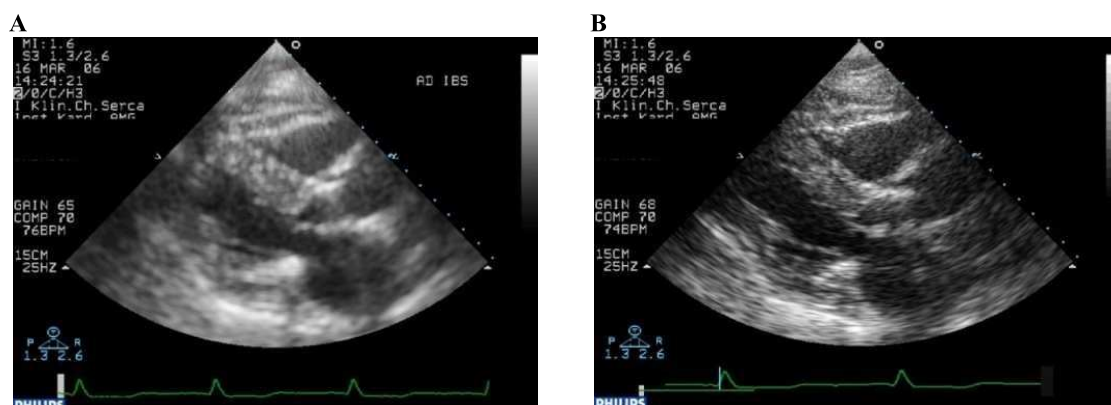
Fale ultradźwiękowe rozchodzą się w tkankach, głównie jako fale podłużne. Prędkość rozchodzenia się fali ultradźwiękowej ($c \approx 1540$ m/s w miękkich tkankach ludzkich) zależy od takich parametrów środowiska jak gęstość ośrodka i impedancja akustyczna. Ultradźwięki przechodząc przez tkanki ulegają kilku procesom: odbiciu, załamaniu, atenuacji oraz rozproszeniu. Podstawą powstawania obrazu w echokardiografii jest odbicie ultradźwięków od granic ośrodków o różnej gęstości przy założeniu, że długość obrazowanych struktur jest większa od długości fali ultradźwiękowej. Gdy ultradźwięki napotkają strukturę w niejednorodnym środowisku, której wielkość jest mniejsza od długości fali ultradźwiękowej (włókna mięśniowe, fragmenty tkanki łącznej, kapilary), fale emitowane przez głowicę ulegają rozproszeniu we wszystkich kierunkach. Część rozproszonych ultradźwięków powraca jednak wstecznie do głowicy (ryc. 1). Zjawisko to wykorzystywane jest w module dopplerowskim do pomiarów przepływów krwi, gdzie ultradźwięki ulegają rozproszeniu od wielu mniejszych składników krwi. W module do analizy ilościowej ultradźwiękowej charakterystyki tkanek poddane

obróbce są sygnały rozproszone wyłącznie w miokardium z pominięciem fal odbitych od granic ośrodków takich jak krew-tkanka, czy tkanka-płyn osierdziowy (ryc. 1).



Ryc. 1. **A** – Powstawanie obrazu w tradycyjnej echokardiografii w wyniku odbicia fal ultradźwiękowych od granicy ośrodków o różnej gęstości; **B** – Powstawanie obrazu w module ultradźwiękowej charakterystyki tkanek w wyniku wstecznego rozproszenia fal ultradźwiękowych przez składniki morfotyczne tkanki

Fig. 1. **A** – The formation of the image in the traditional echocardiography as a result of the ultrasonic waves reflection at the interface between two media of different densities; **B** – The formation of the image in the ultrasonic tissue characterization module by backscattering of ultrasonic waves through the tissue components



Ryc. 2. Projektcja przymostkowa w osi długiej uzyskana u tego samego pacjenta: **A** – w module do oceny ultradźwiękowej charakterystyki miokardium; **B** – w tradycyjnym obrazie w standardowych ustawieniach echokardiografu

Fig. 2. Parasternal long axis obtained in the same patient: **A** - an image in the module for the assessment of ultrasonic myocardial characterization, **B** - a traditional image with the standard settings

Analiza IBS z natywnego sygnału odbitego od tkanek jest procesem wieloetapowym. Do analizy służą fale wstecznie rozproszone w kierunku głowicy od struktur śródmiąższowych. W tym celu bramkę próbkującą umieszcza się tak, aby uzyskać sygnał wstecznie rozproszony od wybranego fragmentu mięśnia serca, unikając umieszczania bramki na granicy ośrodków np. krew–miokardium. Ten bramkowany sygnał odpowiada objętości tkanki determinowanej długością bramki i efektywnym przekrojem poprzecznym fali ultradźwiękowej. Następnie wykonywana jest analiza Fourier’a odebranego sygnału, która pozwala na określenie spektrum mocy sygnału ultradźwiękowego. W celu określenia bezwzględnej ilości energii zawartej w sygnale, jego widmo jest normalizowane do widma o znanej mocy. Wartość IBS podlega dynamicznym zmianom w trakcie trwania cyklu pracy serca. W czasie skurczu obserwuje się obniżenie wartości natężenia IBS, a rozkurczowi towarzyszy wzrost wartości natężenia tych fal [64]. Badania przeprowadzone zarówno na ludziach jak i zwierzętach potwierdziły przypuszczenia, że wartość CVIBS w poszczególnych stanach patologicznych różni się od wartości uzyskanych z analizy zdrowego mięśnia sercowego. Opisano różne składniki miokardium, które mogą istotnie wpływać na jego właściwości akustyczne. Uważa się, że zawartość kolagenu jest jednym z głównych czynników wpływających na sygnał IBS. Zawartość płynu w badanej tkance (obrzęk), czy przepływ krwi również wpływają na wartość IBS [65-68]. Wiele stanów patologicznych charakteryzuje się zmianami struktury miokardium, śródmiąższowej tkanki łącznej czy zaburzeniami przepływu krwi przez mięsień sercowy [69]. Choć wartość kliniczna CVIBS nie jest jeszcze precyzyjnie ustalona, pojawiło się wiele opracowań badających rozmaite zastosowania tej metody w praktyce klinicznej. Wykazano spadek wartości CVIBS w obszarze uszkodzenia w wyniku zawału mięśnia sercowego [70, 71]. Obniżenie wartości CVIBS obserwowano również w niedokrwionym mięśniu sercowym [72]. Interesującym przykładem wykorzystania tego parametru jest próba oceny żywotności mięśnia sercowego [73]. Milunsky i wsp. wykazali zachowanie zmienności IBS w cyklu serca w żywotnym mięśniu sercowym, mimo istotnych zaburzeń kurczliwości w przebiegu zawału [63]. Analiza CVIBS przeprowadzona została w grupie pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową, gdzie wykazano korelację amplitudy skurczowo-rozkurczowej IBS ze stopniem zwłóknienia i atrofii miocytów w mięśniu sercowym. Autor poniższej rozprawy wykazał, iż u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek przed dializą obserwuje się paradoksalnie wyższą wartość CVIBS w wyniku większej zawartości wody w miokardium, a po dializie dochodzi do spadku wartości CVIBS [67]. Analizowałem również związek pomiędzy poprawą geometrii mięśnia lewej komory w wyniku operacji wymiany zastawki aortalnej z powodu izolowanej stenozы z parametrami ultradźwiękowej charakterystyki miokardium [74]. W pracy tej próbowałem wyznaczyć wartości prognostyczne przedoperacyjnych wartości CVIBS dla cofnięcia się przebudowy mięśnia lewej komory (*reverse remodeling*) po operacji wymiany zastawki aortalnej. Niewielki spadek amplitudy skurczowo-rozkurczowej IBS obserwowano również w przeroście lewej komory spowodowanym nadciśnieniem tętniczym [75]. W pracach zespołu kierowanego przez Di Bello podjęto próby analizy przydatności CVIBS u pacjentów z przerostem mięśnia lewej komory. Wykazali oni różnice w wartościach CVIBS u osób z fizjologicznym przerostem lewej komory w porównaniu do przerostu w przebiegu nadciśnienia tętniczego [76, 77].

Głównymi determinantami wartości IBS wydają się być zmiany strukturalne, a szczególnie ilość i jakość tkanki łącznej zawartej w miokardium, co potwierdziły prace oceniające korelacje parametrów IBS ze stopniem włóknienia mięśnia sercowego ocenianego w biopsjach mięśnia lewej komory. Za parametr najlepiej dodatnio korelujący

ze stopniem włóknienia mięśnia lewej komory uważana jest absolutna wartość natężenia końcowo-rozkurczowego IBS, co zostało potwierdzone w badaniach porównawczych uwzględniających analizę histologiczną biopsatów mięśnia lewej komory [76, 78, 79]. Cykliczna skurczowo-rozkurczowa zmienność IBS, czyli CVIBS, jest natomiast odzwierciedleniem wewnętrznych (*intrinsic*) zdolności miokardium do skurczu, będących pochodną warunków zewnętrznych, takich jak przeciążenie ciśnieniowe LK oraz zmian strukturalnych dotyczących samego mięśnia sercowego [77].

Niewiele jest publikacji dotyczących wykorzystania tej metody echokardiograficznej do oceny mięśnia LK u chorych z przerostem mięśnia lewej komory spowodowanych inną przyczyną niż przeciążenie ciśnieniowe, co stało się przyczynkiem do próby analizy ultradźwiękowej charakterystyki mięśnia lewej komory u chorych na akromegalię.

2. CEL PRACY

1. Ultradźwiękowa charakterystyka mięśnia lewej komory poprzez analizę parametrów wstecznie rozproszonych fal ultradźwięków (IBS) u chorych na akromegalię.
2. Analiza częstości występowania przebudowy, przerostu oraz dysfunkcji rozkurczowej mięśnia lewej komory u chorych na akromegalię.
3. Porównanie wartości parametrów ultradźwiękowej charakterystyki mięśnia lewej komory chorych na akromegalię z wynikami uzyskanymi u pacjentów z innymi wybranymi jednostkami chorobowymi prowadzącymi do przerostu mięśnia lewej komory – nadciśnieniem tętniczym oraz stenozą zastawki aortalnej.
4. Porównanie częstości występowania przerostu, przebudowy oraz dysfunkcji rozkurczowej mięśnia lewej komory u chorych na akromegalię z częstością występowania tych nieprawidłowości u chorych na nadciśnienie tętnicze oraz stenozę zastawki aortalnej.
5. Wyznaczenie progowych wartości dla parametrów ultradźwiękowej charakterystyki miokardium (IBS) prognozujących obecność przerostu LK lub podwyższonej szacunkowej wartości naprężenia końcowo-skurczowego ścian lewej komory (cESS) dla pacjentów z przerostem mięśnia lewej komory.

3. MATERIAŁ I METODY

3.1. Grupa badana – pacjenci z akromegalią

Wyjściową grupę chorych stanowili pacjenci z podejrzeniem aktywnej formy akromegalii, przyjęci do Kliniki Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych GUMed (kierownik: prof. dr hab. Krzysztof Sworczak) w latach 2004-2011 celem ostatecznej diagnostyki akromegalii i przeprowadzenia ewentualnego leczenia.

Kryteria włączenia: wiek >18 r.ż., wyrażenie zgody na udział w projekcie, potwierdzone rozpoznanie *de novo* akromegalii lub potwierdzenie aktywnej i nieleczonej formy choroby.

Kryteria wyłączenia: inny niż zatokowy rytm serca, ektopowe wydzielanie hormonu wzrostu lub zespół MEN 1, wcześniejsza operacja usunięcia gruczolaka przysadki, niediagnostyczne obrazy echokardiograficzne serca.

Wstępnie do badania włączono kolejnych 54 chorych hospitalizowanych w Klinice Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych. Z projektu wyłączono łącznie 10 chorych: 5 chorych z powodu rozpoczętej terapii farmakologicznej akromegalii przed pierwszym badaniem echokardiograficznym, trzech pacjentów, u których postawiono ostatecznie inne rozpoznanie niż akromegalia w przebiegu gruczolaka przysadki oraz dwóch chorych ze wznową akromegalii po wcześniejszej operacji gruczolaka przysadki. Ostatecznie grupę badaną (**AKRO**) stanowiło 44 pacjentów z rozpoznaniem akromegalii, w tym 24 kobiety, średni wiek $53 (\pm 15)$ lata. Wszyscy pacjenci mieli aktywną postać choroby: rozpoznanie *de novo* (42 pacjentów) lub wcześniej postawione rozpoznanie choroby, lecz nigdy nieleczone (2 chorych) przed wykonaniem badania echokardiograficznego. Rozpoznanie akromegalii postawiono na podstawie objawów klinicznych oraz wyników badań laboratoryjnych (podwyższony poziom IGF-1 lub GH lub potwierdzony brak hamowania wydzielania GH w teście obciążenia glukozą). U wszystkich chorych został potwierdzony gruczolak przysadki w badaniu MRI.

3.2. Grupy kontrolne

3.2.1. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym

Grupę chorych z nadciśnieniem tętniczym (**AH**), będących pacjentami Poradni Przyklinicznej I Katedry i Kliniki Kardiologii GUMed, stanowiło 44 chorych, w tym 22 kobiety, średni wiek wynosił $59 (\pm 11)$ lat. Grupa ta była dopasowana wiekiem oraz rozkładem płci do grupy chorych na akromegalię. Wszyscy pacjenci z AH byli leczeni farmakologicznie, chorowali na nadciśnienie tętnicze, co najmniej 2 lata, a średni czas trwania nadciśnienia tętniczego wynosił $8,2 (\pm 5,2)$ lat. Badanie echokardiograficzne zostało wykonane w tej grupie pacjentów w latach 2009-2010.

3.2.2. Pacjenci ze stenożą zastawki aortalnej

Grupę chorych ze stenożą zastawki aortalnej (AS) stanowiło 44 chorych, w tym 20 kobiet, średni wiek 65 ($\pm 8,7$) lat. Chorzy ze stenożą zastawki aortalnej mieli wykonane badanie echokardiograficzne w Pracowni Echokardiografii I Katedry i Kliniki Kardiologii GUMed w latach 2007-2008 w ramach kwalifikacji do operacji wymiany zastawki aortalnej. Wszyscy pacjenci mieli istotnie zmniejszoną powierzchnię ujścia zastawki oraz byli objawowi. Średnia prędkość maksymalna przez zastawkę aortalną ($V_{\max}$) wynosiła 4,7 ($\pm 0,8$) m/s, gradient maksymalny przez zastawkę (PG max) wynosił 90 (± 32) mmHg, gradient średni (PG mean) wynosił 58 (± 23) mmHg, a średnie pole powierzchni ujścia zastawki (AVA) wynosiło 0,8 ($\pm 0,3$) cm². Grupa AS była dopasowana rozkładem płci do chorych na akromegalię. Pacjenci ze stenożą aortalną byli jednak istotnie statystycznie starsi od pacjentów z akromegalią. Jest to konsekwencją patofizjologii zwyrodnieniowej stenozy zastawki aortalnej, która dotyka głównie chorych w 7-8 dekadzie życia.

3.2.3. Zdrowi ochotnicy

Podstawowe parametry echokardiograficzne, takie jak wymiary jamy lewej komory, masa mięśnia lewej komory oraz wartości parametru CVIBS zostały porównane pomiędzy grupą chorych na akromegalię a zdrowymi ochotnikami. Grupę zdrowych ochotników stanowiło 20 osób, w tym 10 kobiet, średni wiek 52 (± 4) lata. Rozkład płci oraz wiek były zgodne z grupą chorych na akromegalię.

3.3. Standardowe badanie echokardiograficzne

Badanie echokardiograficzne składało się z oceny budowy i czynności lewej komory, a u chorych na AS dodatkowo z oceny istotności stenozy zastawki aortalnej. Rejestracja badań wykonana była u wszystkich pacjentów w podobnych warunkach otoczenia. Obrazy uzyskane były w sposób typowy w projekcjach: przymostkowej w osi długiej i krótkiej oraz koniuszkowej, cztero-, dwu- i trójjamowej, zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiograficznego. Do oceny wymiarów lewej komory wykorzystano obrazy uzyskane z projekcji przymostkowej w osi długiej. Pomiarów dokonywano zgodnie ze standardami Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiograficznego, metodą *leading edge* [80]. Wszystkie badania echokardiograficzne zostały zarejestrowane aparatem Philips Sonos 5500 (oprogramowanie wersja D 2.0) wyposażonym w głowicę s3 o częstotliwości 1,3 – 3,6 MHz. W czasie badań rejestrowany był jednocześnie sygnał EKG z odprowadzeń kończynowych. Wszystkie badania echokardiograficzne zostały zarejestrowane na dyskach magnetoptycznych. Dokonano pomiarów wymiaru końcowo-rozkurczowego lewej komory (LVDd), rozkurczowej grubości przegrody międzykomorowej (IVSd) i rozkurczowej grubości tylnej ściany lewej komory (PWd) w okresie rozkurczu na początku zespołu QRS. Pomiaru wymiaru końcowo-rozkurczowego lewej komory (LVDd) dokonano na szczycie wychylenia skurczowego przegrody międzykomorowej. Uzyskane dane zostały wykorzystane do obliczenia parametrów i wskaźników czynności i budowy lewej komory serca [81, 82]. Objętość jamy lewej komory oraz frakcję wyrzutową lewej komory obliczano metodą Simpsona. Do-

datkowo frakcja skracania włókien środkowych ściany LK (mwFS), jako zalecana do oceny funkcji skurczowej mięśnia LK w przeroście, została obliczona metodą zaproponowaną przez de Simone [83-85].

$$\text{Inner shell} = \left[\left(\text{LVDd} + \frac{\text{IVSTs}}{2} + \frac{\text{PWTd}}{2} \right)^3 - \text{LVDd}^3 + \text{LVDs}^3 \right]^{1/3} - \text{LVDs}$$

$$\text{mwFS} = \frac{\left[\left(\text{LVDd} + \frac{\text{IVSTd}}{2} + \frac{\text{PWTd}}{2} \right) - (\text{LVDs} + \text{inner shell}) \right]}{\left(\text{LVDd} + \frac{\text{IVSTd}}{2} + \frac{\text{PWTd}}{2} \right) \times 100}$$

gdzie: LVDd – wymiar końcowo-rozkurczowy jamy lewej komory; LVDs – wymiar skurczowy jamy lewej komory; IVSTs – grubość skurczowa przegrody międzykomorowej; IVSTd – grubość rozkurczowa przegrody międzykomorowej; PWTd – grubość rozkurczowa tylnej ściany lewej komory.

Masa lewej komory wyrażona w gramach została obliczona ze wzoru zaproponowanego przez Deveraux z uwzględnieniem korekcji anatomicznej [86].

$$\text{LVM} = 0,8 \times \{1,04 \times [(\text{LVDd} + \text{PWTd} + \text{IVSd})^3 - \text{LVDd}^3]\} + 0,6$$

gdzie: LVDd – wymiar końcowo-rozkurczowy jamy lewej komory; IVSTd – grubość rozkurczowa przegrody międzykomorowej; PWTd – grubość rozkurczowa tylnej ściany.

LVM indeksowano do pola powierzchni ciała (LVMI) oraz do wzrostu podniesionego do potęgi 2,7 ($\text{LVM}/\text{height}^{2,7}$) [6, 87, 88]. Istnieje wiele kryteriów opisujących przebudowę mięśnia lewej komory. Do poniższej pracy wybrano jedno z najczęściej prezentowanych w literaturze [51, 89]. Echokardiograficznie przerost mięśnia lewej komory rozpoznawano w przypadku wartości indeksowanej masy lewej komory do pola powierzchni ciała (LVMI) równej lub przekraczającej 116 g/m² dla mężczyzn, a 104 g/m² dla kobiet [90]. Za przerost mięśnia lewej komory przyjmowano również $\text{LVM}/\text{height}^{2,7} \geq 49,2 \text{ g/m}^{2,7}$ dla mężczyzn a $\geq 46,7 \text{ g/m}^{2,7}$ dla kobiet [91, 92]. Względna grubość ściany mięśnia lewej komory (RWT) obliczono ze wzoru:

$$\text{RWT} = 2 \times \frac{\text{PWTd}}{\text{LVDd}}$$

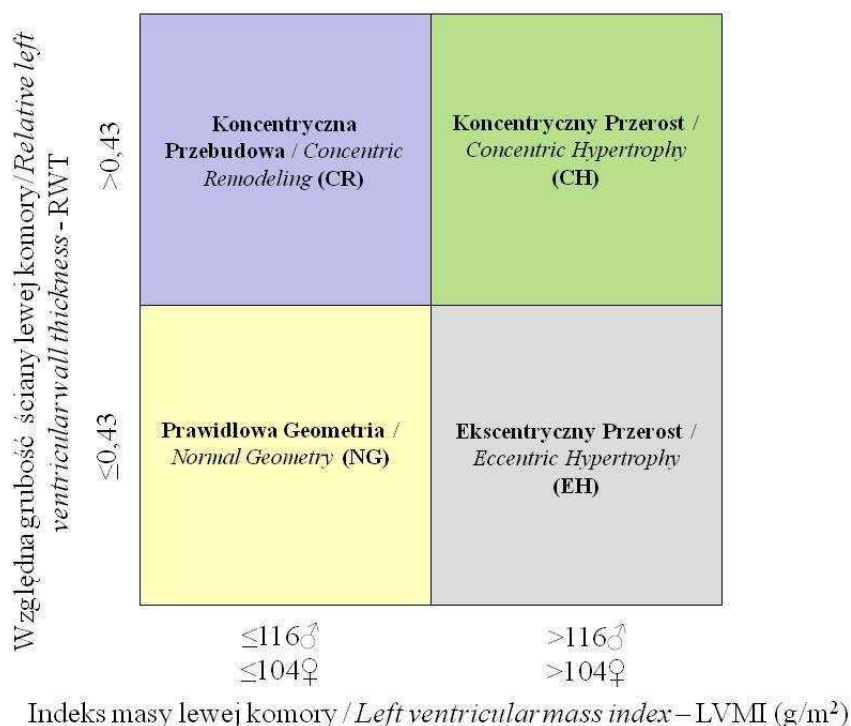
gdzie: PWTd – grubość rozkurczowa tylnej ściany, LVDd – wymiar rozkurczowy LK. Za normę uznano wartość $\text{RWT} < 0,43$.

Ocena istotności zwężenia zastawki aortalnej dokonana została za pomocą pomiarów prędkości przepływu krwi przez zastawkę uzyskanych za pomocą badania dopplerowskiego metodą fali ciągłej z projekcji koniuszkowej pięcio- i trójjamowej oraz z projekcji wysokiej prawostronnej. Do dalszej analizy brano pod uwagę maksymalną zmierzoną prędkość przez zwężoną zastawkę aortalną. Przy użyciu wzoru Bernoulliego (z uwzględnieniem prędkości w LVOT) obliczono maksymalny i średni gradient przez

zastawkę. Pole czynnej powierzchni ujścia zastawki aortalnej zostało obliczone za pomocą równania ciągłości [40, 93].

Typy geometrii oraz przebudowy lewej komory wśród badanych chorych klasyfikowane były na podstawie wartości wskaźników LVMI i RWT według następujących kryteriów (ryc. 3):

- typ prawidłowy: $LVMI \leq 116 \text{ g/m}^2$ dla mężczyzn a $\leq 104 \text{ g/m}^2$ dla kobiet i $RWT \leq 0,43$
- przebudowa koncentryczna: $LVMI \leq 116 \text{ g/m}^2$ dla mężczyzn a $\leq 104 \text{ g/m}^2$ dla kobiet i $RWT > 0,43$
- przerost koncentryczny: $LVM > 116 \text{ g/m}^2$ dla mężczyzn a $> 104 \text{ g/m}^2$ dla kobiet i $RWT > 0,43$
- przerost ekscentryczny: $LVM > 116 \text{ g/m}^2$ dla mężczyzn a $> 104 \text{ g/m}^2$ dla kobiet i $RWT \leq 0,43$



Ryc. 3. Typy przebudowy i przerostu mięśnia LK w zależności od LVMI i RWT

Fig. 3. Types of remodeling and LV hypertrophy depending on the LVMI and RWT

Została również wykonana analiza spektrum przepływu przez zastawkę mitralną poprzez umieszczenie bramki próbkującej doplera pulsacyjnego o wymiarach 2-3 mm na szczycie płatków zastawki mitralnej. Ze spektrum napełniania LK wyliczono prędkość maksymalną fali wczesnej (E), fali przedsionkowej (A), czas deceleracji fali wczesnej (DT) oraz czas trwania fali A. Czas izowolumetrycznego rozkurczu (IVRT) obliczano umieszczając bramkę doplera pulsacyjnego o wymiarach 3-5 mm w drodze wypływu LK pomiędzy zastawką mitralną i aortalną. Napływ z żył płucnych obliczano umieszczając

bramkę doplera pulsacyjnego 1-2 cm powyżej ujścia w prawej górnej żyły płucnej rejestrując falę skurczową (S), rozkurczową (D) oraz wsteczny przepływ wywołany skurczem przedsionków (Ar) [94]. Na podstawie powyższych parametrów, zgodnie z klasyfikacją według Canadian Cardiovascular Society, u włączonych do badania pacjentów wyznaczono następujące typy funkcji rozkurczowej [95, 96] (tabela 1):

- a) bez zaburzeń - prawidłowa (N)
- b) łagodna dysfunkcja (DF)
- c) umiarkowana dysfunkcja (PF)
- d) ciężka dysfunkcja (RF)

Tabela. 3. Typy funkcji rozkurczowej zależnie od napływu mitralnego i z żył płucnych [96]
Table 3. Types of diastolic function according to mitral and pulmonary vein inflow

Typy dysfunkcji rozkurczowej LK / types of LV diastolic dysfunction	Napływ mitralny / mitral inflow		Napływ z żył płucnych / pulmonary veins inflow		Czas/time Ar – czas/time A (ms)
	E/A	DT(ms)	S/D	Ar(ms)	
Prawidłowa / Normal (N)	1-2	150-200	≥ 1	$< 0,35$	< 20
Łagodna / Mild (DF)	< 1	> 200	≥ 1	$< 0,35$	< 20
Umiarkowana / Moderate (PF)	1-2	150-200	0,5-1	$\geq 0,35$	≥ 20
Ciężka / Severe (RF)	> 2	< 150	$< 0,5$	$\geq 0,35$	≥ 20

Oceniano również prędkość ruchu pierścienia mitralnego za pomocą doplera tkanekowego umieszczając 2 mm bramkę próbującą w części bocznej i przyśrodkowej pierścienia mitralnego w projekcji 4-jamowej wyznaczając prędkość maksymalną wczesnego rozkurczowego ruchu pierścienia mitralnego e. Następnie wyznaczano stosunek prędkości wczesnej fali napełniania mitralnego do wczesnej fali ruchu pierścienia mitralnego – E/e.

Naprężenie końcowo-skurczowe ścian mięśnia lewej komory (cESS – *end systolic stress*), będące miarą całkowitego obciążenia następczego, było obliczane za pomocą modelu zaproponowanego przez Reicheka:

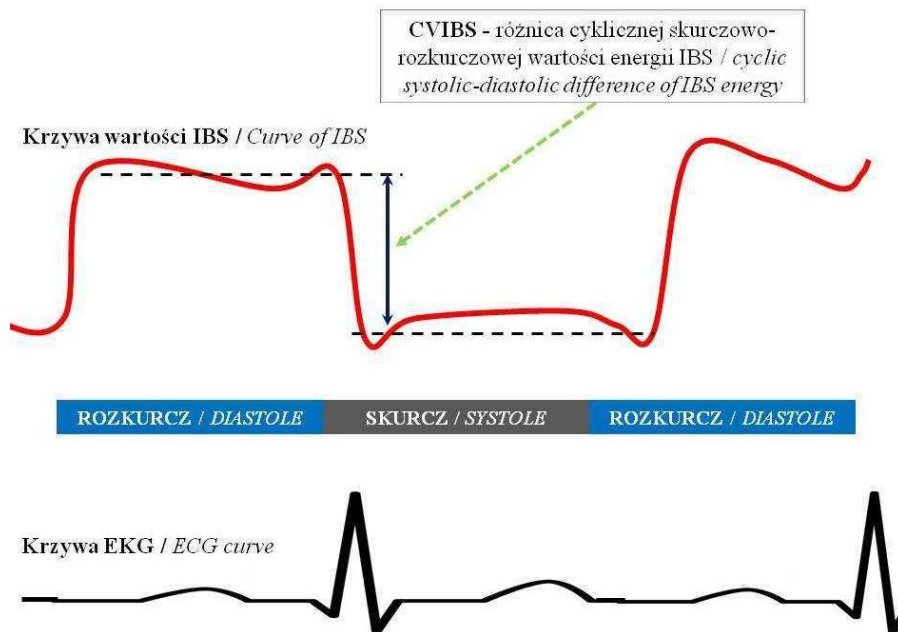
$$cESS = \frac{(0,334 \times p \times LVDd)}{PWTs \times (1 + \frac{PWTs}{LVDs})} \times 10^3 \left(\frac{\text{dyn}}{\text{cm}^2} \right)$$

gdzie: p jest tętniczym ciśnieniem skurczowym (mmHg); LVDs i PWTs odpowiednio skurczowymi wymiarami jamy lewej komory oraz grubości ściany tylnej lewej komory w cm [97, 98].

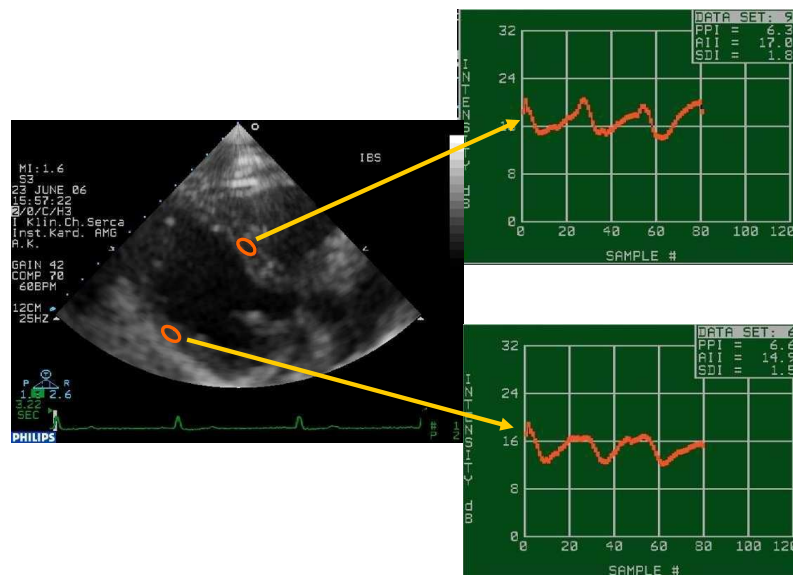
3.4. Analiza parametrów ultradźwiękowej charakterystyki mięśnia lewej komory

Szczegółowo metodologia została opisana we wcześniejszych publikacjach [67, 74, 99]. Badanie ultradźwiękowej charakterystyki tkanek zostało wykonane u każdego włączonego do programu pacjenta aparatem Philips Sonos 5500 (oprogramowanie wersja D 2.0), wykorzystując moduł *Acoustic Densitometry Agilent Technologies* umożliwiający analizę intensywności sygnału IBS w wybranym przez użytkownika fragmencie mięśnia sercowego (ROI – *region of interest*), próbując mięsień lewej komory z częstotliwością 30 Hz. Bramka próbkująca o kształcie elipsy i stałej wielkości dla wszystkich badań umieszczana była tak, aby wyizolować sygnał rozproszony wstecznie w kierunku głowicy od wybranego fragmentu mięśnia sercowego unikając ech granic wsierdza oraz jasno świecących punktowych obszarów odbijających ultradźwięki w samym mięśniu LK. Bramka próbkująca była ręcznie dopasowywana dla każdej klatki obrazu do obszaru badanego mięśnia, aby analizować ten sam obszar miokardium w trakcie cyklu pracy serca. Wartość IBS była wyznaczana przez uśrednienie intensywności powracających ech odbitych z obszaru bramki dla każdej klatki z analizy obrazu. Analiza odebranego sygnału pozwoliła więc na ilościowe określenie intensywności IBS w czasie pełnego cyklu serca z bramkowanego fragmentu miokardium, co pozwoliło wyznaczyć wartość amplitudy skurczowo-rozkurczowej tego sygnału. Wartość, zarówno skurczowa (IBSes), jak i rozkurczowa (IBSed), była uśredniana z 4 kolejnych ramek odpowiednio skurczowych (z najniższą wartością IBS) i rozkurczowych (z najwyższą wartością IBS). Jednym z analizowanych parametrów była całkowita intensywność IBS w końcu rozkurczu wyznaczana dla przegrody międzykomorowej ($IBS_{ed,sept}$) oraz dla ściany tylnej ($IBS_{ed,post}$). Wyliczana była również wartość średnia ($IBS_{ed,mean} = (IBS_{ed,sept} + IBS_{ed,post})/2$). Różnica skurczowo-rozkurczowa wartości energii wstecznie rozproszonych ech ($CVIBS = IBS_{ed} - IBS_{es}$) jest miarą ilościową oraz głównym i najlepiej udokumentowanym w piśmiennictwie parametrem ultradźwiękowej charakterystyki tkanek (ryc. 4). Wyznaczono ten parametr dla przegrody międzykomorowej ($CVIBS_{sept}$), ściany tylnej ($CVIBS_{post}$) oraz wartość średnią dla miokardium ($CVIBS_{mean} = (CVIBS_{sept} + CVIBS_{post})/2$). Wartość CVIBS była wyznaczana i uśredniana dla kilku cykli pracy serca, co w rezultacie dawało wartość końcową. Dodatkowo został wyliczony indeks cyklicznej zmienności natężonych fal rozproszonych dla przegrody międzykomorowej ($CVIBS_{index,sept}$) oraz ściany tylnej ($CVIBS_{index,post}$) według wzoru: $[(IBS_{ed} - IBS_{es})/IBS_{ed}] \times 100$. Również dla tego parametru wyliczano wartość średnią ($CVIBS_{index,mean} = (CVIBS_{index,sept} + CVIBS_{index,post})/2$) [74, 77]. Do analizy wykorzystane zostały obrazy uzyskane w projekcji przymostkowej w osi długiej.

Dla każdego pacjenta, w celu uzyskania jak najlepszej jakości obrazów, indywidualnie została dobrana wartość wzmocnień (*gain*, TGC – *time gain compensation*) oraz głębokość obrazu. Każde badanie było zarchiwizowane w formie cyfrowej na dyskach magneto-optycznych. Bramka próbkująca umieszczona była w segmentach środkowych przegrody międzykomorowej i ściany tylnej lewej komory. Powtarzalność i odtwarzalność akwizycji CVIBS testowana była we wcześniejszych publikacjach i uznana była za zadowalającą [74, 100].



Ryc. 4. Schematyczne przedstawienie obliczania wartości CVIBS
 Fig. 4. Schematic for calculation of the CVIBS value



Ryc. 5. Przykładowy obraz zapisu krzywej CVIBS z segmentów środkowych przegrody międzykomorowej i ściany tylnej lewej komory, oś długa przymostkowa
 Fig. 5. Exemplary image of the CVIBS curve obtained from mid-interventricular septum segment and LV posterior wall, long axis parasternal

3.5. Metody analizy statystycznej

Rozkład zmiennych ciągłych pod kątem zgodności z rozkładem normalnym testowano stosując test W Shapiro-Wilka oraz analizując histogramy. Znamienność statystyczną różnic pomiędzy średnimi zmiennych zależnych o rozkładzie normalnym oceniano testem *t*-Studenta, a dla zmiennych zależnych o rozkładzie niezgodnym z normalnym testem kolejności par Wilcoxona. Zmienne niezależne o rozkładzie normalnym testowano za pomocą testu *t*-Studenta, a średnie zmienne o rozkładzie różnym od normalnego testem U Mana Whitneya. W przypadku porównywania więcej niż dwóch średnich posługiwano się testem wariancji ANOVA/MANOVA z testem post hoc poprawką Turkey lub testem Kruskala-Wallisa dla rozkładu niezgodnego z normalnym. Zmienne katégoryczne oceniano za pomocą testu χ^2 Pearsona, a dla tablic dwudzielnych przy liczbie zmiennych < 5 stosowano poprawkę Yatesa. Korelację oceniano dla zmiennych o rozkładzie normalnym testem korelacji Pearsona, a dla zmiennych o rozkładzie różnym od normalnego testem Spearmana. Dodatkowo zostały wykreślone krzywe ROC oraz pola pod krzywą ROC (AUC) dla parametrów ultradźwiękowej charakterystyki miokardium jako kwalifikatora do oceny obecności przerostu LK lub podwyższonego cESS.

Wszystkie wyniki podano jako średnie arytmetyczne $\pm$ odchylenie standardowe lub jako proporcje. Obliczenia statystyczne zostały wykonane za pomocą programu STATISTICA for Windows, wersja 5.1 (StatSoft, Stany Zjednoczone) oraz programu MedCalc, wersja 11.6.1 (MedCalc Software, Belgia). Wartość $p < 0,05$ przyjęto za statystycznie znamienne.

4. WYNIKI

4.1. Grupa pacjentów z akromegalią (AKRO)

W badanej grupie chorych z akromegalią nie obserwowałem istotnych wad zastawkowych. U jednego pacjenta stwierdzono niedużą/umiarkowaną aortalną falę zwrotną, u jednego chorego SAM płatków zastawki mitralnej bez zawężania LVOT w spoczynku oraz u jednego chorego wypadanie płatków zastawki mitralnej z umiarkowaną mitralną falą zwrotną. Dodatkowo u jednego chorego zaobserwowano tętniaka przegrody międzyprzedsionkowej bez cech przecieku.

4.1.1. Podstawowe dane kliniczne

Tabela 4. Podstawowe dane kliniczne u chorych z akromegalią
Table 4. Basic clinical data in patients with acromegaly

Masa ciała / weight (kg)	86±19
Wzrost / height (cm)	171±12
BMI	29,5±3,6
BSA (m²)	2,0±0,3
SBP (mmHg)	141±18
DBP (mmHg)	82±12
Średnie / Mean BP (mmHg)	101±13
HR (bpm)	71±11
Średni poziom IGF-1 / Mean level of IGF-1 (ng/ml)	578±256
Średni poziom GH / Mean level of GH (mU/l)	54,1±88,9

Średni BMI był na granicy nadwagi a otyłości I stopnia. Średnie ciśnienie tętnicze skurczowe było nieco powyżej normy (>140 mmHg), a średnie rozkurczowe było w granicach normy (< 90 mmHg). U wszystkich pacjentów poziom IGF-1 był podwyższony przy uwzględnieniu norm dla wieku i płci.

22 (tj. 50%) pacjentów z akromegalią miało dodatkowo nadciśnienie tętnicze, jednak pomiary echokardiograficzne lewej komory jak i wartości wyliczone z tych pomiarów nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy podgrupami w zależności od obecności nadciśnienia tętniczego.

4.1.2. Podstawowe pomiary echokardiograficzne

W analizie podstawowych pomiarów echokardiograficznych obserwowano pogrubienie przegrody międzykomorowej oraz ściany tylnej przy prawidłowych wymiarach jamy lewej komory.

Tabela 5. Podstawowe pomiary echokardiograficzne
Table 5. Basic echocardiographic measurements

IVSd (mm)	12,5±2,4
PWTd (mm)	11,8±1,7
LVDd (mm)	46,8±6,9
LVDs (mm)	29,3±5,8
LA (mm)	38,2±5,6
Pole powierzchni / area LA (cm²)	19,9±4,2
Opuszka aorty / aortic root (mm)	34,3±6,6
Aorta wstępująca / ascending aorta (mm)	35,5±4,8

Wybrane parametry echokardiograficzne zostały porównane do wyników uzyskanych w grupie zdrowych ochotników.

Tabela 6. Pomiary echokardiograficzne jamy lewej komory w grupie chorych na akromegalię i zdrowych ochotników
Table 6. Echocardiographic measurements of left ventricle in patients with acromegaly and healthy volunteers

	AKRO Grupa badana <i>The study group</i> (n=44)	Grupa kontrolna zdrowi <i>Healthy control group</i> (n=20)	p
IVSDd (mm)	12,4±2,4	9,8±0,6	p<0,001
PWTd (mm)	11,8±1,7	9,7±0,5	p<0,001
LVDd (mm)	46,8±6,9	45,6±4,6	NS
LVDs (mm)	29,3±5,8	27,9±3,7	NS
Opuszka aorty/aortic root (mm)	34,3±6,6	31,8±3,3	NS
Aorta wstępująca/ascending aorta (mm)	35,5±4,8	30,7±3,8	p<0,05

Chorzy na akromegalię mieli istotnie statystycznie większą grubość rozkurczową przegrody międzykomorowej oraz ściany tylnej. Wymiary jamy LK nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy obiema podgrupami. Również aorta wstępująca była istotnie statystycznie szersza u chorych na akromegalię niż u zdrowych ochotników.

4.1.3. Ocena funkcji skurczowej lewej komory

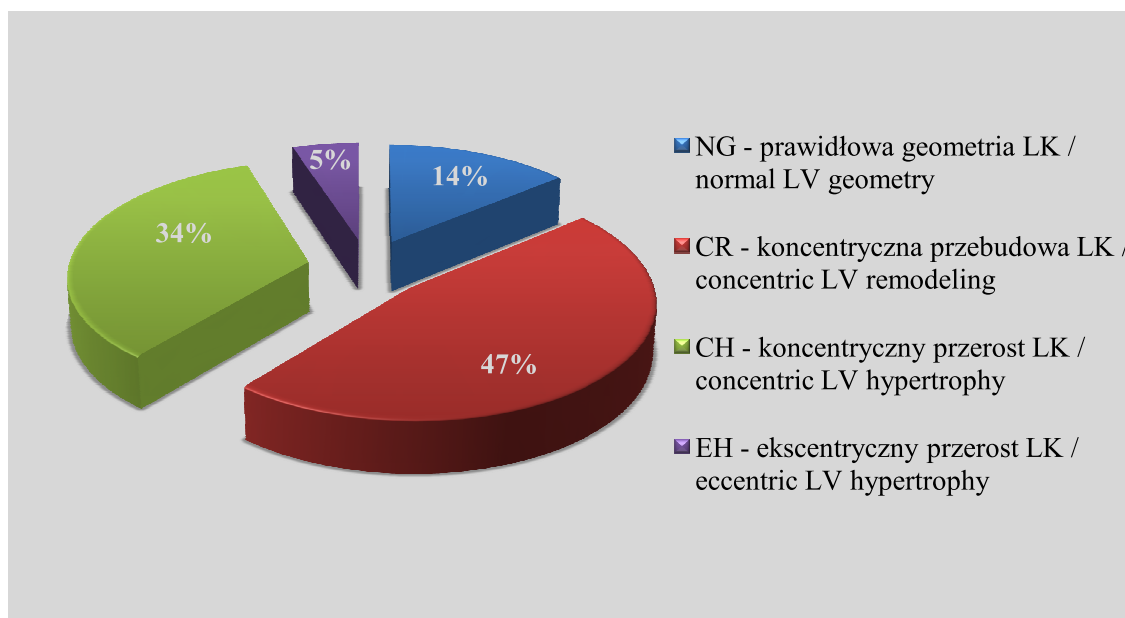
Tabela 7. Parametry funkcji skurczowej lewej komory
Table 7. Parameters of left ventricular systolic function

LVEF (%)	66±10
EDV (ml)	134±44
ESV (ml)	47±26
FS (%)	37±6,4
mwFS (%)	14,6±3,1
cESS (10³dyn/cm²)	63,2±18,1

Średnia frakcja wyrzutowa LK była w granicach normy. Trzech pacjentów tj. 7% miało łagodnie upośledzoną funkcję skurczową lewej komory z EF w zakresie 45-55%. Średnie wartości parametrów mwFS oraz cEES były w granicach normy.

4.1.4. Analiza przerostu oraz przebudowy mięśnia lewej komory

Przerost mięśnia lewej komory obserwowano u 18 pacjentów z akromegalią (tj. 41%) przy uwzględnieniu podwyższonego LVMI, a u 29 chorych (tj. 66%) przy braniu pod uwagę podwyższonego LVM/height^{2,7}.



Ryc. 6. Formy przebudowy mięśnia LK u chorych na akromegalię
Fig. 6. Types of LV remodeling in patients with acromegaly

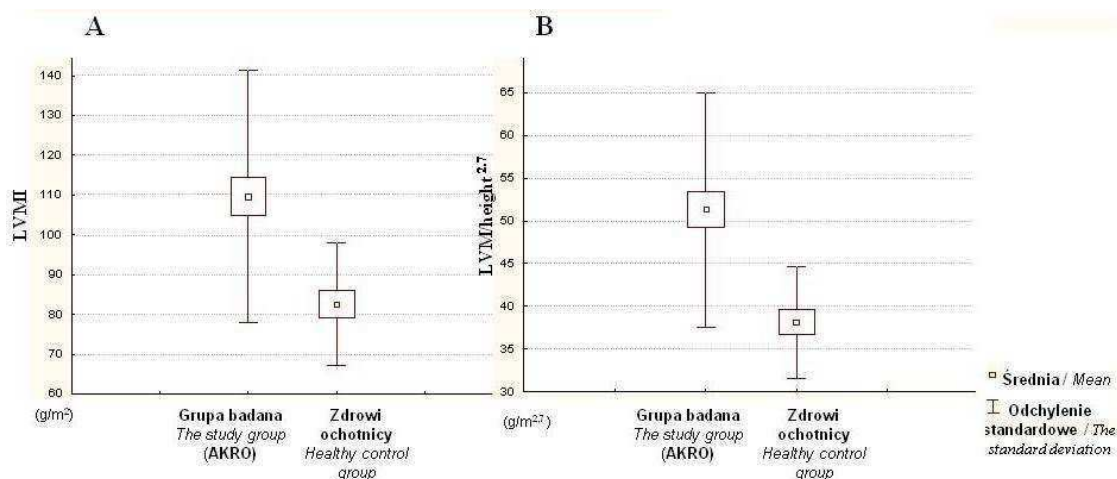
Różne formy zaawansowania przebudowy mięśnia LK obserwowano u 38 pacjentów (tj. 86%): koncentryczną przebudowę (CR) u 21 pacjentów (47%), koncentryczny przerost (CH) u 15 pacjentów (34%), a ekscentryczny przerost (EH) u 2 chorych (5%).

Wartości parametrów opisujących przerost i przebudowę mięśnia LK zostały porównane do wyników uzyskanych w grupie zdrowych ochotników.

Tabela 8. Wartości parametrów opisujących przerost i przebudowę mięśnia lewej komory w grupie AKRO i zdrowych ochotników

Table 8. The values of parameters describing hypertrophy and left ventricular remodeling in the AKRO group and healthy volunteers

	AKRO Grupa badana <i>The study group</i> (n=44)	Grupa kontrolna zdrowi <i>Healthy control group</i> (n=20)	p
RWT	0,52±0,11	0,43±0,05	p<0,05
LVM (g)	219±74	152±25	p<0,001
LVMi (g/m ²)	110±32	83±16	p<0,001
LVM/height ^{2,7} (g/m ^{2,7})	51±14	38±6,7	p<0,001



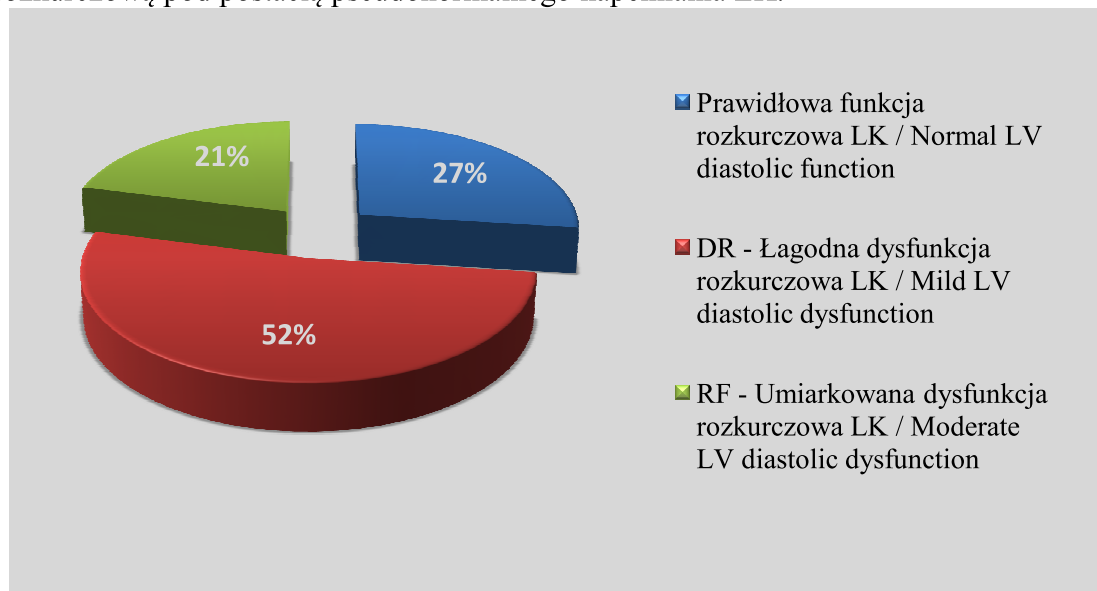
Ryc. 7. Graficzne przedstawienie porównania LVMI (A) oraz LVM/height^{2,7} (B) pomiędzy chorymi na akromegalię a zdrowymi ochotnikami

Fig. 7. Graphical presentation of the comparison, LVMI (A) and LVM/height^{2,7} (B) between patients with acromegaly and healthy volunteers

Masa lewej komory, zarówno indeksowana BSA jak i wzrostem podniesionym do 2,7 potęgi oraz RWT były w grupie chorych na akromegalię istotnie statystycznie wyższe niż w grupie kontrolnej zdrowych ochotników.

4.1.5. Analiza funkcji rozkurczowej lewej komory

Nieprawidłowości w funkcji rozkurczowej LK występowały u 32 pacjentów (tj. 73%). Główną postacią była łagodna dysfunkcja rozkurczowa LK obserwowana u 23 pacjentów (tj. 52%). Dziewięciu pacjentów (tj. 21%) miało umiarkowaną dysfunkcję rozkurczową pod postacią pseudonormalnego napełniania LK.



Ryc. 8. Typy dysfunkcji rozkurczowej LK u chorych na akromegalię
 Fig. 8. Types of LV diastolic dysfunction in patients with acromegaly

Tabela 9. Parametry funkcji rozkurczowej mięśnia lewej komory u chorych na akromegalię
 Table 9. Parameters of left ventricular diastolic dysfunction in patients with acromegaly

Prędkość fali E / E wave velocity (cm/s)	66±18
Prędkość fali A / A wave velocity (cm/s)	72±21
E/A	0,96±0,33
DT (ms)	219±52
A czas / time (s)	146±20
IVRT (ms)	102±15
Prędkość fali S / S wave velocity (cm/s)	61±14
Prędkość fali D / D wave velocity (cm/s)	46±16
S/D	1,4±0,4
Ar (ms)	28±5,5
A czas / time – Ar czas / time (ms)	30±26
Prędkość fali e / e wave velocity (cm/s)	7,8±2,5
E/e	9,2±4,0

Średni stosunek fal E/A był poniżej jedności, średni czas IVR był nieco wydłużony. Średni stosunek fal E/e był poniżej 16, co nie uprawnia do wnioskowania o podwyższonym ciśnieniu napełniania LK.

Tabela 10. Rozkład dysfunkcji rozkurczowej LV w zależności od obecności przebudowy lub przerostu LK

Table 10. Distribution of LV diastolic dysfunction, depending on the presence of LV remodeling or hypertrophy

		Dysfunkcja rozkurczowa LK <i>LV diastolic dysfunction</i>	
		TAK /YES n=32	NIE/NO n=12
Przebudowa LK / <i>LV remodeling</i>	TAK /YES n=38 (%)	27 (71%)	11 (29%)
	NIE/NO n=6 (%)	5 (83%)	1 (17%)
Przerost LK / <i>LV hypertrophy</i> (wg LVMI)	TAK /YES n=18 (%)	12 (67%)	6 (33%)
	NIE/NO n=26 (%)	20 (77%)	6 (23%)
Przerost LK / <i>LV hypertrophy</i> (wg LVM/height ^{2,7})	TAK /YES n=29 (%)	22 (76%)	7 (24%)
	NIE/NO n=15 (%)	10 (67%)	5 (33%)

Większość pacjentów (67-76%) z przebudową lub przerostem LK serca miało również dysfunkcję rozkurczową mięśnia LK. Jednak obecność LVH nie była koniecznym warunkiem do wystąpienia zaburzeń rozkurczu, gdyż istniała grupa pacjentów, którzy pomimo przerostu mięśnia LK mieli prawidłową funkcję rozkurczową mięśnia sercowego oraz grupa chorych, którzy nie mieli przerostu mięśnia LK a występowały u nich nieprawidłowości funkcji rozkurczowej mięśnia LK.

4.1.6. Analiza stężenia GH i IGF-1 w surowicy w odniesieniu do danych klinicznych i echokardiograficznych

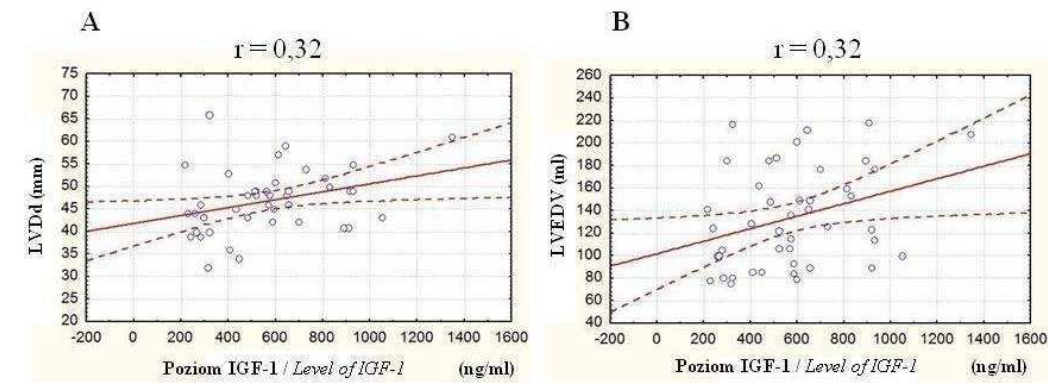
Stężenie w surowicy IGF-1 i GH koreluje istotnie statystycznie dodatnio z parametrami echokardiograficznymi opisującymi wielkość rozkurczową lewej komory. GH koreluje dodatnio również z wymiarami i objętością skurczową LK. Dodatkowo poziom IGF-1 koreluje istotnie dodatnio z mwFS. Stężenie w surowicy GH dodatnio i istotnie statystycznie koreluje z szerokością aorty wstępującej i masą mięśnia lewej komory, zarówno LVMI jak LVM/height^{2,7}.

Tabela 11. Wartości r dla korelacji stężenia IGF-1 z wybranymi parametrami echokardiograficznymi

Table 11. The values of r for the correlation of IGF-1 level with selected echocardiographic parameters

	Stężenie IGF-1 <i>Level of IGF-1 (ng/ml)</i>	Stężenie GH <i>Level of GH (mU/l)</i>
LVDd	0,32*	0,40*
LVDs	0,22	0,38*
LVEDV	0,32*	0,21
LVESV	0,29	0,31*
LVEF	0,08	-0,12
mwFS	0,35*	0,04
LA	0,11	0,21
cEES	0,03	0,13
Ao	0,07	0,40*
LVM	0,28	0,39*
LVMi	0,28	0,45*
LVM/height ^{2,7}	0,15	0,44*
E/e	0,01	-0,09

* $p < 0,05$



Ryc. 9. Przykładowy wykres rozrzutu poziomu IGF-1 względem wymiaru LVDd (A) oraz objętości końcowo-rozkurczowej LK (B)

Fig. 9. Exemplary scatterplot of IGF-1 against dimension LVDd (A) and end-diastolic LV volume (B)

Stężenia w surowicy IGF-1 oraz GH nie korelują istotnie statystycznie z danymi klinicznymi takimi jak: masa ciała, wzrost, BMI, BSA czy ciśnienie tętnicze krwi lub akcja serca.

Tabela 12. Średnie wartości stężenia IGF-1 w zależności od obecności przerostu, przebudowy lub dysfunkcji rozkurczowej lewej komory

Table 12. Mean values of IGF-1 level depending on the presence of the left ventricular hypertrophy, remodeling or diastolic dysfunction

	Przerost LK /LV remodeling (LVMI)		p
	TAK/YES (n=18)	NIE/NO (n=26)	
Stężenie IGF-1/Level of IGF-1 (ng/ml)	655±274	524±233	NS
Stężenie GH/Level of GH (mU/l)	58,2±94,9	49,1±8,8	NS
	Przerost LK /LV hypertrophy (LVM/height ^{2,7})		p
	TAK/YES (n=29)	NIE/NO (n=15)	
Stężenie IGF-1/Level of IGF-1 (ng/ml)	622±277	491±189	NS
Stężenie GH/Level of GH (mU/l)	60,5±97,6	37,3±65,2	NS
	Przebudowa LK /LV remodeling		p
	TAK/YES (n=38)	NIE/NO (n=6)	
Stężenie IGF-1/Level of IGF-1 (ng/ml)	570±257	622±269	NS
Stężenie GH/Level of GH (mU/l)	50±88,3	70,5±93,7	NS
	Dysfunkcja rozkurczowa LK /LV diastolic dysfunction		p
	TAK/YES (n=32)	NIE/NO (n=12)	
Stężenie IGF-1/Level of IGF-1 (ng/ml)	548±273	657±192	NS
Stężenie GH/Level of GH (mU/l)	61,3±102,8	31,3±13	NS

Tabela 13. Stężenie IGF-1 i GH w różnych formach zaawansowania przebudowy mięśnia LK

Table 13. The level of IGF-1 and GH in various forms of LV remodeling advancement

Typ przebudowy LK / type of LV remodeling:	Normalna geometria / Normal geometry LK	CR Koncentryczna przebudowa / Concentric remodeling	CH Koncentryczny przerost / Concentric hypertrophy	EH Ekscentryczny przerost / Eccentric hypertrophy	p
Poziom IGF-1 / Level of IGF-1 (ng/ml)	622±269	504±220	628±219	833±331	*NS
Poziom GH / Level of GH (mU/l)	70,5±93,7	40,8±81,5	64,0±103,0	37,7±29,9	*NS

* wartości p pomiędzy wszystkimi grupami / p-values between all groups

Średnie wartości stężenia IGF-1 w surowicy nie różniły się istotnie pomiędzy podgrupami powstałymi w zależności od obecności lub nie przerostu, jakiegokolwiek formy przebudowy lewej komory lub dysfunkcji rozkurczowej LK. Istniała wyraźna tendencja do wyższych wartości stężenia hormonów w grupie chorych z przerostem mięśnia lewej komory w porównaniu do chorych bez przerostu LK (tabela 12).

Średnie wartości stężenia IGF-1 w podgrupach powstałych w zależności od różnych typów przerostu nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy sobą (tabela 13).

Tabela 14. Poziom GH i IGF-1 w różnych formach zaawansowania dysfunkcji rozkurczowej mięśnia LK

Table 14. The level of GH and IGF-1 in various forms of diastolic dysfunction LV advancement

Typy dysfunkcji rozkurczowej LK / LV types of diastolic dysfunction:	Prawidłowa / Normal	DR Łagodna / Mild	PF Umiarkowana / Moderate	p
Stężenie IGF-1 / Level of IGF-1 (ng/ml)	657±192	480±248	720±251	*NS, **NS, ***p<0,05
Stężenie GH / Level of GH (mU/l)	31,3±13,0	49,4±90,3	90,4±129,9	*NS, **NS, ***NS

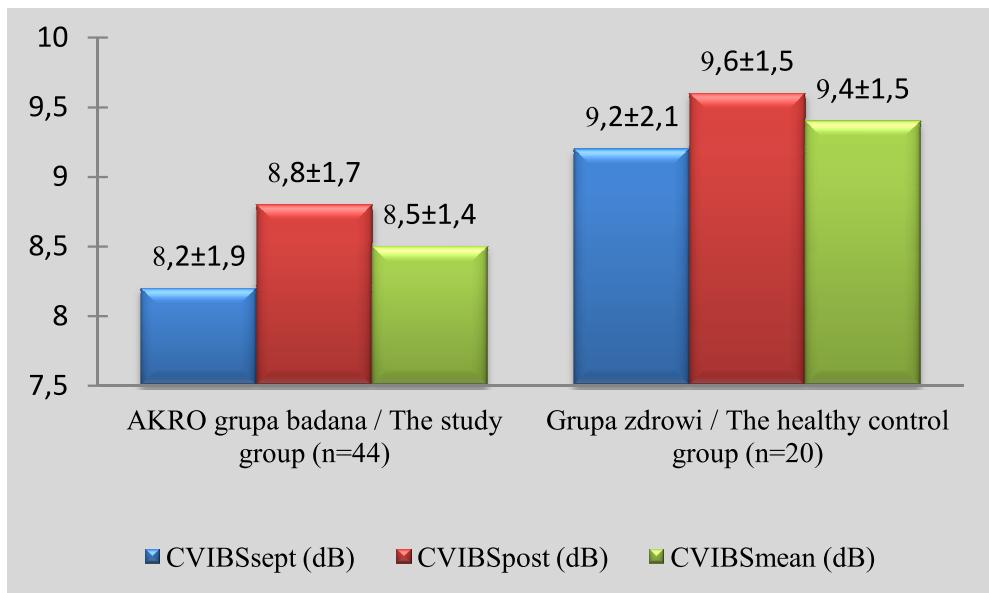
* norma vs DR; ** norma vs PF; *** DR vs PF / * normal vs. DR; ** normal vs. PF; *** DR vs. PF

Średnie stężenie IGF-1 w surowicy było istotnie statystycznie wyższe w podgrupie chorych z umiarkowaną dysfunkcją rozkurczową mięśnia LK w porównaniu do pacjentów z łagodną dysfunkcją rozkurczową LK.

U chorych z prawidłowym cESS oraz podwyższonym cESS średnie wartości stężenia IGF-1 były zbliżone do siebie, odpowiednio: 577 (±254) vs 578 (±274), p=NS.

4.1.7. Analiza ultradźwiękowej charakterystyki miokardium

4.1.7.1. Porównanie wartości CVIBS w grupie chorych na akromegalię z grupą zdrowych ochotników



Ryc. 10. Porównanie wartości CVIBS w grupie chorych na akromegalię (AKRO) oraz w grupie zdrowych ochotników; $p < 0,05$ pomiędzy CVIBSsept; $p = \text{NS}$ (0,08) pomiędzy CVIBSpost; $p < 0,05$ pomiędzy CVIBSmean

Fig. 10. Comparison of CVIBS in the group of patients with acromegaly (AKRO) and in healthy volunteers, $p < 0.05$ between CVIBSsept, $p = \text{NS}$ (0.08) between CVIBS post, $p < 0.05$ between CVIBS mean

Średnie wartości CVIBS w grupie AKRO były powyżej wartości uznawanej za prawidłową ($> 6,0$ dB). Jednak CVIBS dla przegrody międzykomorowej oraz średni były istotnie statystycznie niższe u chorych na akromegalię w porównaniu do wartości uzyskanych u zdrowych ochotników.

4.1.7.2. Wartości dodatkowych parametrów ultradźwiękowej charakterystyki miokardium (IBSed oraz CVIBSindex) w grupie chorych na akromegalię

Tabela 15. Wartości dodatkowych parametrów ultradźwiękowej charakterystyki miokardium w grupie chorych na akromegalię

Table 15. The values of additional parameters of the ultrasonic characteristics of the myocardium in patients with acromegaly

IBSed _{sept} (dB)	27,8±4,9
IBSed _{post} (dB)	26,1±4,7
IBSed _{mean} (dB)	27,0±4,1
CVIBS _{index sept}	29,7±6,3
CVIBS _{index post}	34,5±7,8
CVIBS _{index mean}	32,1±6,2

4.1.7.3. Analiza parametrów ultradźwiękowej charakterystyki miokardium w zależności od obecności przebudowy, przerostu oraz dysfunkcji rozkurczowej lewej komory

Tabela 16. Wartości CVIBS_{mean} w podgrupach w zależności od obecności lub nie przerostu, przebudowy lub dysfunkcji rozkurczowej LK

Table 16. CVIBS_{mean} values in subgroups according to the presence of LV hypertrophy, remodeling or diastolic dysfunction

	Przerost LK/ LV hypertrophy (LVMI)		p
	TAK/YES (n=18)	NIE/NO (n=26)	
CVIBS _{mean} (dB)	8,5±1,3	8,5±1,3	NS
	Przerost LK / LV hypertrophy (LVM/height ^{2,7})		p
	TAK/YES (n=29)	NIE/NO (n=15)	
CVIBS _{mean} (dB)	8,4±1,0	8,6±1,5	NS
	Przebudowa LK / LV remodeling		p
	TAK/YES (n=38)	NIE/NO (n=6)	
CVIBS _{mean} (dB)	8,5±1,4	8,7±1,6	NS
	Dysfunkcja rozkurczowa LK / LV diastolic dysfunction		p
	TAK/YES (n=32)	NIE/NO (n=12)	
CVIBS _{mean} (dB)	7,7±1,0	8,8±1,1	p<0,05

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w wartościach CVIBS przy podziale na podgrupy w zależności od obecności lub nie przebudowy lub przerostu LK (zarówno ocenianego za pomocą LVMI jak i LVM/height^{2,7}). Istnieje istotna statystycznie różnica dla CVIBS_{mean} w podgrupach przy podziale na obecność dysfunkcji rozkurczowej LK. Wartość CVIBS_{mean} była istotnie statystycznie niższa u chorych z obecną jakąkolwiek

wiek formą zaawansowania dysfunkcji rozkurczowej mięśnia LK (tabela 16). Nie było różnic w wartościach $CVIBS_{index}$ czy IBS_{sed} w wyżej wymienionych podgrupach.

Wartość $CVIBS_{mean}$ korelowała ujemnie istotnie statystycznie z cESS ($r=-0,31$; $p<0,05$), nie korelowała natomiast z parametrami masy lewej komory.

U 22 (tj. 50%) pacjentów z akromegalią, którzy mieli dodatkowo nadciśnienie tętnicze, wartości wszystkich parametrów IBS nie różniły się istotnie statystycznie w porównaniu do chorych bez nadciśnienia tętniczego.

4.1.7.4. Korelacja parametrów ultradźwiękowej charakterystyki miokardium z poziomem stężenia hormonów IGF-1 oraz GH

Stężenie hormonu wzrostu GH dodatnio istotnie statystycznie korelowało z wartościami cyklicznej zmienności wstecznie rozproszonych fal ultradźwiękowych ($CVIBS$) oraz końcowo-rozkurczowym natężeniem IBS dla przegrody międzykomorowej.

Tabela 17. Wartości r dla korelacji parametrów ultradźwiękowej charakterystyki miokardium z poziomem stężenia IGF-1 oraz GH

Table 17. The r values for the correlations of the ultrasonic myocardium characteristics parameters with IGF-1 and GH levels

	Stężenie IGF-1 <i>Level of IGF-1 (ng/ml)</i>	Stężenie GH <i>Level of GH (mU/l)</i>
$CVIBS_{sept}$	-0,04	0,55*
$CVIBS_{post}$	0,29	0,30*
$CVIBS_{mean}$	0,16	0,55*
$IBS_{sed_{sept}}$ (dB)	-0,08	0,39*
$IBS_{sed_{post}}$ (dB)	0,08	0,04
$IBS_{sed_{mean}}$ (dB)	-0,01	0,25
$CVIBS_{index_{sept}}$	0,04	0,25
$CVIBS_{index_{post}}$	0,21	0,21
$CVIBS_{index_{mean}}$	0,16	0,27

* $p<0,05$

4.1.8. Analiza grupy chorych na akromegalię w zależności od płci

Tabela 18. Dane kliniczne oraz poziom hormonów w podgrupach kobiet i mężczyzn chorych na akromegalię

Table 18. Clinical data and hormone levels in women and men subgroups of patients with acromegaly

	Kobiety / Females (n=24)	Mężczyźni / Males (n=20)	p
Masa ciała / Weight (kg)	76±11	99±18	p<0,001
Wzrost / Height (cm)	163±8	180±9	p<0,001
BMI	28,8±3,5	30,4±3,5	NS
BSA (m ²)	1,8±0,2	2,2±0,2	p<0,001
SBP (mmHg)	145±18	137±17	NS
DBP (mmHg)	84±13	80±11	NS
BP mean (mmHg)	104±12	99±12	NS
HR (bpm)	71±11	71±10	NS
Średnie stężenie IGF-1 / Mean level of IGF-1 (ng/ml)	495±222	677±265	p<0,05
Średnie stężenie GH / Mean level of GH (mU/l)	40,6±85,8	67,0±91,0	NS

Płeć żeńska w grupie badanej z akromegalią stanowiła 54% chorych. Kobiety miały istotnie statystycznie mniejszą wagę i wzrost, a co za tym idzie BSA, choć BMI nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy płciami. Stężenie IGF-1 było istotnie statystycznie wyższe u mężczyzn.

Tabela 19. Podstawowe wymiary echokardiograficzne w podgrupie kobiet i mężczyzn chorych na akromegalię

Table 19. Basic echocardiographic measurements in the subgroup of women and men with acromegaly

	Kobiety / Females (n=24)	Mężczyźni / Males (n=20)	p
IVSd (mm)	11,9±2,3	13,1±2,5	NS
PWTd (mm)	11,2±1,5	12,5±1,8	p<0,05
LVDd (mm)	43,7±6,1	50,6±6,0	p<0,001
LVDs (mm)	27,9±5,2	31±6,1	NS
LA (mm)	36,5±5,9	40,4±4,3	p<0,05
Pole powierzchni / area LA (cm ²)	18,8±4,5	21,2±3,6	NS
Opuszka aorty / aortic root (mm)	31,9±7,4	37,2±3,9	p<0,05
Aorta wstępująca / ascending aorta (mm)	34±5,1	37,4±3,6	p<0,05

Kobiety miały istotnie statystycznie mniejszą grubość przegrody międzykomorowej oraz ściany tylnej, mniejszy wymiar przedsionka oraz mniejszy wymiar poprzeczny opuszki i części wstępującej aorty.

Tabela 20. Parametry funkcji skurczowej lewej komory w podgrupie kobiet i mężczyzn chorych na akromegalię

Table 20. Parameters of left ventricular systolic function in the subgroup of women and men with acromegaly

	Kobiety / Females (n=24)	Mężczyźni / Males (n=20)	p
LVEF (%)	69±11,4	62,3±7,2	p<0,05
EDV (ml)	120,5±41,3	149,7±42	p<0,05
ESV (ml)	37,7±23,2	57,7±24,6	p<0,05
mwFS (%)	14,2±3,4	15,1±2,6	NS
cESS (10³ dyn/cm²)	63,8±16,2	62,5±20,6	NS

Kobiety miały również większą istotnie statystycznie frakcję wyrzutową lewej komory przy mniejszych objętościach lewej komory. Wartości frakcji skracania włókien środkowych oraz wartości naprężenia końcowo-skurczowego ścian lewej komory nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy obiema podgrupami.

Tabela 21. Wartości parametrów opisujących przerost i przebudowę mięśnia lewej komory w podgrupie kobiet i mężczyzn chorych na akromegalię

Table 21. The values of parameters describing hypertrophy and left ventricular remodeling in a subgroup of women and men with acromegaly

	Kobiety / Females (n=24)	Mężczyźni / Males (n=20)	p
RWT	0,53±0,11	0,51±0,12	NS
LVM (g)	183±62	263±63	p<0,001
LVMI (g/m²)	100±33	122±12,5	p<0,05
LVM/height^{2,7} (g/m^{2,7})	48,8±15,1	54,4±11,3	NS

Kobiety miały istotnie statystycznie mniejsze LVM oraz LVMI, ale masa komory indeksowana wzrostem podniesionym do 2,7 potęgi oraz RWT nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy płciami.

Tabela 22. Porównanie rozkładów częstości występowania przerostu i przebudowy mięśnia lewej komory w podgrupach powstałych przy podziale ze względu na płeć

Table 22. Comparison of the prevalence distributions of left ventricular hypertrophy and remodeling in the subgroups resulting from the subdivision by gender

		Kobiety / <i>Females</i> (n=24)	Mężczyźni / <i>Males</i> (n=20)	p
Przerost LK / LV hypertrophy (wg LVMI)	TAK/YES n=18 (41%)	7 (29%)	11 (55%)	NS
	NIE/NO n=26 (59%)	17 (71%)	9 (45%)	
Przerost LK / LV hypertrophy (wg LVM/height ^{2,7})	TAK/YES n=29 (66%)	13 (54%)	16 (80%)	NS
	NIE/NO n= 15 (34%)	11 (46%)	4 (20%)	
Przebudowa LK / LV remodeling	TAK/YES n=38 (86%)	20 (83%)	18 (90%)	NS
	NIE/NO n=6 (14%)	4 (17%)	2 (10%)	

Nie było istotnych statystycznie różnic w częstości występowaniu przerostu lub przebudowy mięśnia lewej komory w zależności od płci, choć istniała wyraźna tendencja do częstszego występowania przerostu u mężczyzn ($\chi^2 = 3,01$; $p=0,083$ dla przerostu wg LVMI oraz $\chi^2=3,24$; $p= 0,072$ dla przerostu wg LVM/height^{2,7}).

Tabela 23. Parametry funkcji rozkurczowej lewej komory w podgrupie kobiet i mężczyzn chorych na akromegalię

Table 23. Parameters of left ventricular diastolic function in the subgroup of women and men with acromegaly

	Kobiety / <i>Females</i> (n=24)	Mężczyźni / <i>Males</i> (n=20)	p
Prędkość fali E / E wave velocity (cm/s)	67±20	66±16	NS
Prędkość fali A / A wave velocity (cm/s)	81±23	62±13	p<0,05
E/A	0,8±0,2	1,1±0,4	p<0,05
DT (ms)	218±42	221±63	NS
A czas /time (s)	153±17	138±20	p<0,05
IVRT (ms)	108±15	96±14	p<0,05
Prędkość fali S / S wave velocity (cm/s)	63±11	60±16	NS

	Kobiety / Females (n=24)	Mężczyźni / Males (n=20)	p
Prędkość fali D / D wave velocity (cm/s)	42±11	49±20	NS
S/D	1,5±0,3	1,3±0,4	NS
Ar (ms)	28±4	28±8	NS
A czas / time – Ar czas / time (ms)	41±22	17±25	p<0,05
Prędkość fali e / e wave velocity (cm/s)	8±3	8±2	NS
E/e	9,7±5	8,6±2	NS

Tabela 24. Parametry IBS w podgrupie kobiet i mężczyzn chorych na akromegalię
 Table 24. Parameters of IBS in a subgroup of women and men with acromegaly

	Kobiety / Females (n=24)	Mężczyźni / Males (n=20)	p
CVIBS _{sept} (dB)	8,1±2,0	8,1±1,7	NS
CVIBS _{post} (dB)	8,9±1,7	8,9±1,7	NS
CVIBS _{mean} (dB)	8,5±1,5	8,4±1,3	NS
IBSed _{sept} (dB)	26,6±3,2	29,3±6,2	NS
IBSed _{post} (dB)	25,5±4,3	26,9±5,2	NS
IBSed _{mean} (dB)	26,0±3,1	28,1±4,9	NS
CVIBS _{index sept}	30,6±7,2	28,6±5,1	NS
CVIBS _{index post}	35,6±7,7	33,1±7,8	NS
CVIBS _{index mean}	33,1±6,6	30,8±5,5	NS

U kobiet obserwowano: istotnie statystycznie niższy stosunek fal E/A, wydłużone IVR, większą różnicę w długości trwania fal A. Jednak nie było istotnych statystycznie różnic w częstości występowania dysfunkcji rozkurczowej mięśnia lewej komory pomiędzy płciami (tabela 22).

Nie było dodatkowo różnic istotnych statystycznie w wartościach wszystkich parametrów ultradźwiękowej charakterystyki tkanek w zależności od płci (tabela 23).

4.2. Porównanie chorych na akromegalię z pacjentami z nadciśnieniem tętniczym oraz pacjentami z istotną stenozą zastawki aortalnej

Grupę badaną chorych na akromegalię (**AKRO**) porównano z dwiema grupami kontrolnymi o tej samej liczebności i dopasowanym rozkładzie płci: chorymi na nadciśnienie tętnicze (**AH**) (44 pacjentów w tym 22 kobiety) oraz chorymi ze stenozą aortalną (**AS**) (44 chorych w tym 20 kobiety). Grupa pacjentów ze stenozą aortalną była starsza od pacjentów z akromegalią, aby być reprezentatywną dla chorych z tą wadą zastawkową.

Tabela 25. Porównanie wieku pacjentów z akromegalią z wiekiem chorych na nadciśnienie tętnicze oraz ze stenozą zastawki aortalnej

Table 25. Age comparison of patients with acromegaly with age of patients with hypertension and aortic stenosis

	Grupa AH /AH group (wiek/age 59±11)	Grupa AS /AS group (wiek/age 65±8,7)
Grupa AKRO/ AKRO Group (wiek/age 53± 15)	NS	p<0,001

4.2.1. Porównanie podstawowych danych klinicznych pomiędzy badanymi grupami

Chorzy na akromegalię mieli istotnie statystycznie większą masę ciała, BSA oraz BMI od pacjentów ze stenozą aortalną. Nie było różnic w powyższych parametrach pomiędzy grupą AKRO a AH. Pacjenci z analizowanych grup nie różnili się istotnie statystycznie pomiędzy sobą pod względem wzrostu (tabela 25).

U 22 pacjentów (tj. 50%) z akromegalią rozpoznano nadciśnienie tętnicze. Ciśnienie tętnicze (skurczowe, rozkurczowe oraz średnie) nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy grupą AKRO a chorymi z nadciśnieniem tętniczym. Pacjenci ze stenozą aortalną mieli najniższe wartości ciśnienia tętniczego oraz najszybszą akcję serca (tabela 26).

Tabela 26. Porównanie masy ciała i wzrostu między pacjentami z akromegalią, nadciśnieniem tętniczym oraz ze stenozą aortalną

Table 26. Comparison of weight and height between patients with acromegaly, arterial hypertension and aortic stenosis

	Grupa AKRO AKRO group	Grupa AH AH group	Grupa AS AS group	p
Masa ciała / Weight (kg)	86±19	79±16	73±11	* NS, ** p<0,001, *** NS
Wzrost / Height (cm)	171±12	169±9	166±10	* NS; ** NS, *** NS
BMI	29,5±3,6	28±4,9	26,5±3,1	* NS, ** p<0,05, *** NS
BSA (m²)	2,0±0,3	1,9±0,2	1,8±0,2	* NS, ** p<0,05, *** NS

* AKRO vs AH ; ** AKRO vs AS ; ***AH vs AS

Tabela 27. Porównanie wartości ciśnienia tętniczego oraz akcji serca pomiędzy pacjentami z akromegalią, nadciśnieniem tętniczym oraz stenozą aortalną

Table 27. Comparison of blood pressure and heart rate between patients with acromegaly, arterial hypertension and aortic stenosis

	Grupa AKRO <i>AKRO group</i>	Grupa AH <i>AH group</i>	Grupa AS <i>AS group</i>	p
SBP (mmHg)	141±18	146±17	132±18	* NS, ** p<0,05, ***p<0,001
DBP (mmHg)	82±12	85±12	76±11	* NS; ** NS, *** p<0,05
BP mean (mmHg)	101±13	105±13	94±12	* NS, ** p<0,05, ***p<0,001
HR (bpm)	71±11	67±9	73±12	* NS, **NS, *** p<0,05

* AKRO vs AH ; ** AKRO vs AS ; ***AH vs AS

4.2.2. Porównanie podstawowych pomiarów echokardiograficznych pomiędzy badanymi grupami

Tabela 28. Porównanie podstawowych pomiarów echokardiograficznych między pacjentami z akromegalią, nadciśnieniem tętniczym oraz ze stenozą aortalną

Table 28. Comparison of echocardiographic basic measurements between patients with acromegaly, arterial hypertension and aortic stenosis

	Grupa AKRO <i>AKRO group</i>	Grupa AH <i>AH group</i>	Grupa AS <i>AS group</i>	p
IVSd (mm)	12,5±2,4	11,8±1,5	14,0±2,2	*NS, ** p<0,05, *** p<0,001
PWTd (mm)	11,8±1,7	11,1±1,3	13,0±1,9	*NS; ** p<0,05, *** p<0,001
LVDd (mm)	46,8±6,9	46,0±5,1	46,5±8,5	* NS, ** NS, *** NS
LVDs (mm)	29,3±5,8	28,1±3,8	30,3±9,5	* NS, ** NS, *** NS
LA (mm)	38,2±5,6	37,8±4,5	39,7±5,8	* NS, ** NS, *** NS
Aorta wstępująca <i>Ascending aorta</i> (mm)	35,5±4,8	34,8±3,8	39,7±6,2	*NS, **p<0,001, ***p<0,001

* AKRO vs AH ; ** AKRO vs AS ; ***AH vs AS

Grubości przegrody międzykomorowej oraz ściany tylnej nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy pacjentami z akromegalią a nadciśnieniem tętniczym, były natomiast w obu tych grupach chorych istotnie mniejsze niż u pacjentów ze stenozą aortalną. Wymiary jam serca w grupie AKRO oraz grupach kontrolnych AH i AS nie różniły się istotnie statystycznie. Średnia szerokość aorty wstępującej w grupie AKRO nie różniła się istotnie statystycznie od wymiarów aorty wstępującej w grupie AH, natomiast była o istotnie statystycznie mniejszej średnicy niż w grupie AS.

4.2.3. Porównanie parametrów funkcji skurczowej lewej komory pomiędzy badanymi grupami

Fracja skracania oraz frakcja wyrzutowa lewej komory nie różniła się istotnie pomiędzy porównywanymi grupami. Frakcja skracania włókien środkowych (mwFS) była istotnie statystycznie najniższa, a naprężenie końcowo-skurczowe ścian lewej komory (cESS) istotnie najwyższe u chorych ze stenozą zastawki aortalnej.

Tabela 29. Porównanie parametrów funkcji skurczowej lewej komory między pacjentami z akromegalią, nadciśnieniem tętniczym oraz ze stenozą aortalną

Table 29. Comparison of parameters of left ventricular systolic function between patients with acromegaly, arterial hypertension and aortic stenosis

	Grupa AKRO <i>AKRO group</i>	Grupa AH <i>AH group</i>	Grupa AS <i>AS group</i>	p
FS (%)	37±6,4	39±5,7	36±9,3	* NS, ** NS, *** NS
LVEF (%)	66±10	67,5±6,3	72,3±12,5	* NS, ** NS, *** NS
mwFS (%)	14,6±3,1	15,3±2,3	12,4±3,2	* NS, **p<0,05, ***p<0,001
cESS (10 ³ dyn/cm ²)	63,2±18,1	65,6±16,9	124±59,8	*NS, **p<0,001, ***p<0,001

* AKRO vs AH ; ** AKRO vs AS ; ***AH vs AS

4.2.4. Porównanie parametrów przebudowy oraz przerostu mięśnia lewej komory pomiędzy badanymi grupami

W grupie chorych z akromegalią RWT, LVMI oraz LVM/height^{2,7} nie różniły się istotnie statystycznie w porównaniu z grupą chorych na nadciśnienie tętnicze, choć była tendencja do wyższych wartości tych parametrów w grupie pacjentów z akromegalią. Istotnie statystycznie wyższe wartości wymienionych parametrów były w grupie AS w porównaniu do grupy AKRO i AH (tabela 30).

Tabela 30. Porównanie parametrów opisujących przebudowę i przerost mięśnia lewej komory pomiędzy pacjentami z akromegalią, nadciśnieniem tętniczym oraz ze stenozą aortalną
 Table 30. Comparison of parameters describing the left ventricular remodeling and hypertrophy between patients with acromegaly, arterial hypertension and aortic stenosis

	Grupa AKRO <i>AKRO group</i>	Grupa AH <i>AH group</i>	Grupa AS <i>AS group</i>	p
RWT	0,52±0,11	0,50±0,1	0,60±0,20	* NS, ** p<0,05, *** p<0,05
LVM (g)	219±74	193±43	249±67	* NS, ** NS, *** p<0,001
LVMi (g/m²)	110±32	102±20	138±37	*NS, **p<0,001, ***p<0,001
LVM/height^{2,7} (g/m^{2,7})	51±14	47,4±11,3	63,2±16,7	*NS, **p<0,001, ***p<0,001

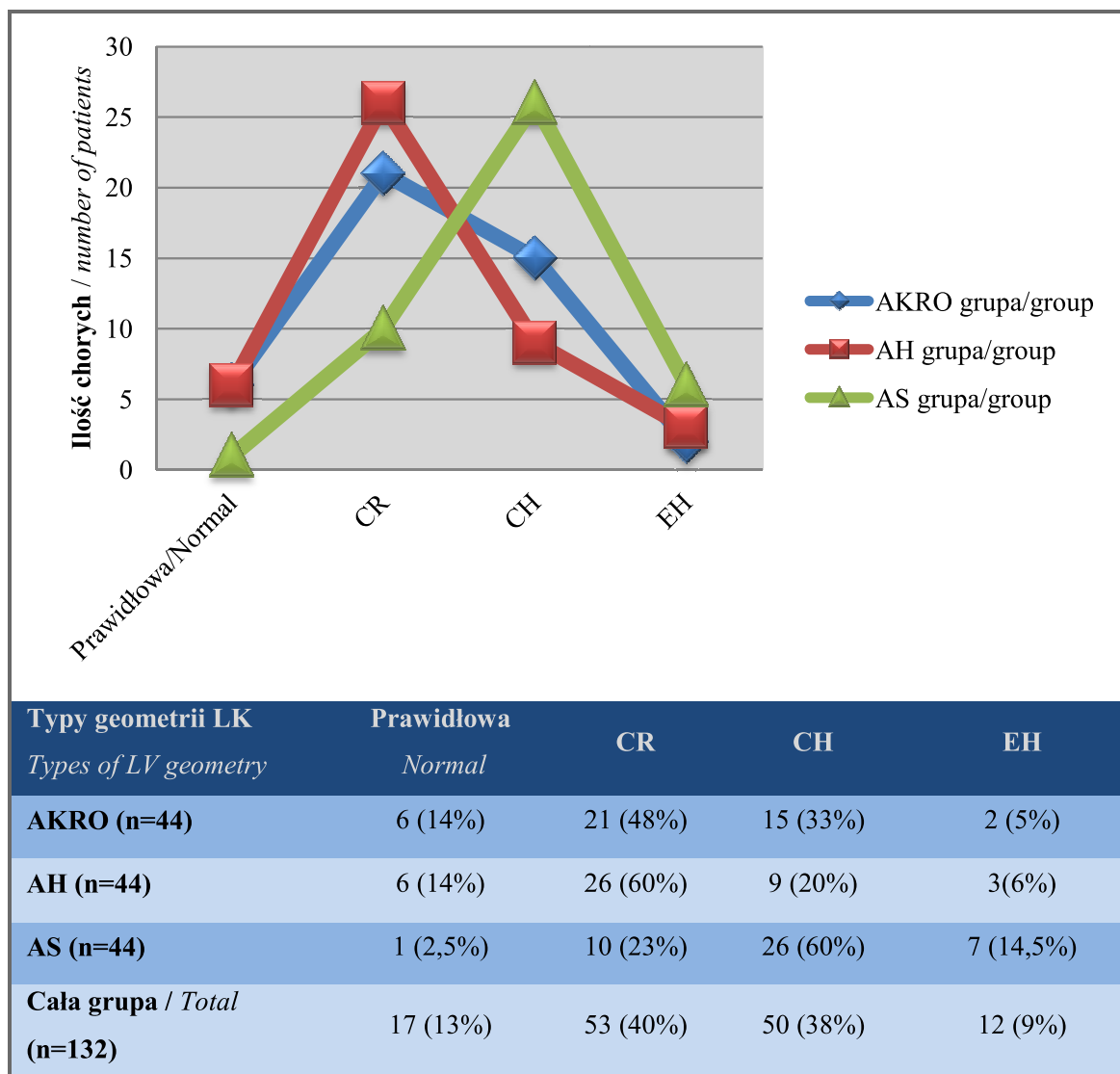
* AKRO vs AH ; ** AKRO vs AS ; ***AH vs AS

Tabela 31. Porównanie częstości występowania przerostu lewej komory lub jakiejkolwiek formy przebudowy mięśnia lewej komory pomiędzy pacjentami z akromegalią, nadciśnieniem tętniczym oraz stenozą aortalną
 Table 31. Comparison of the incidence of left ventricular hypertrophy, or any form of left ventricular remodeling among patients with acromegaly, arterial hypertension and aortic stenosis

		Grupa AKRO <i>AKRO group</i>	Grupa AH <i>AH group</i>	Grupa AS <i>AS group</i>	p
Przerost LK / LV hypertrophy (LVM/BSA)	TAK/YES n=64 (40%)	18 (41%)	13 (29%)	33 (75%)	* NS, ** p<0,05, ***p<0,001
	NIE/NO n=68 (60%)	26 (59%)	31 (71%)	11 (25%)	
Przerost LK / LV hypertrophy (LVM/height^{2,7})	TAK/YES n=84 (64%)	29 (66%)	19 (43%)	36 (82%)	* NS, **NS, *** p<0,05
	NIE/NO n=48 (36%)	15 (34%)	25 (57%)	8 (18%)	
Przebudowa LK / LV remodeling	TAK/YES n=119 (90%)	38 (86%)	38 (86%)	43 (97,3%)	*NS, **NS, *** NS
	NIE/NO n=13 (10%)	6 (14%)	6 (14%)	1 (2,7%)	

* AKRO vs AH ; ** AKRO vs AS ; ***AH vs AS

Analiza częstości występowania przebudowy lub przerostu mięśnia LK wykazała, że przerost w grupie AKRO występuje nieistotnie statycznie częściej niż w grupie AH oraz istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie AS (dla LVH ocenianego na podstawie LVMI). Ilość chorych z przebudową mięśnia LK w grupie AKRO nie różni się istotnie statystycznie w porównaniu do grupy AH oraz AS. Przerost mięśnia LK występuje istotnie statystycznie częściej u pacjentów ze stenozą zastawki aortalnej niż u chorych na nadciśnienie tętnicze.



CR- koncentryczna przebudowa LK/*concentric LV remodeling*, CH- koncentryczny przerost LK/*concentric LV hypertrophy*, EH- ekscentryczny przerost LK/*excentric LV hypertrophy*

Ryc. 11. Rozkład różnych stopni zaawansowania przebudowy mięśnia sercowego pomiędzy pacjentami z akromegalią, nadciśnieniem tętniczym oraz ze stenozą aortalną przedstawiony w formie graficznej oraz liczbowej

Fig. 11. Distribution of various degrees of myocardial remodeling severity between patients with acromegaly, arterial hypertension and aortic stenosis presented with a graphical and numerical form

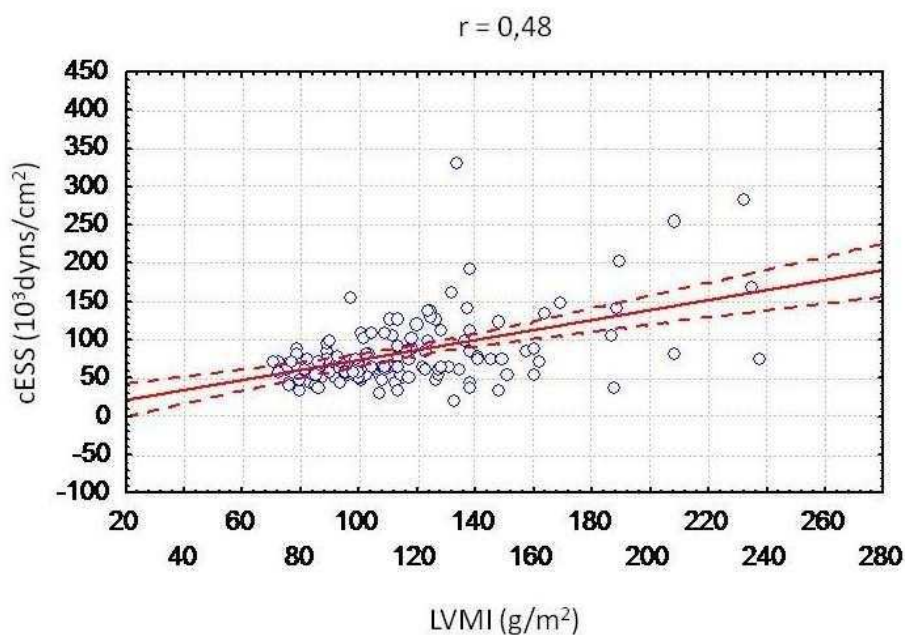
W badanej grupie pacjentów z akromegalią, podobnie jak u chorych na nadciśnienie tętnicze, dominowała głównie koncentryczna przebudowa mięśnia LK. W grupie pacjentów ze stenozą aortalną istotnie statystycznie częściej występowały bardziej zaawansowane formy przebudowy mięśnia LK takie jak koncentryczny oraz ekscentryczny przerost mięśnia LK.

Tabela 32. Korelacje parametrów przerostu mięśnia lewej komory z końcowo-skurczowym naprężeniem ścian lewej komory

Table 32. Correlations of parameters of left ventricular hypertrophy with lend-systolic left ventricular wall stress

	RWT	LVM	LVMI	LVM/height ^{2,7}
cEES	0,37*	0,40*	0,48*	0,39*

*p<0,05



Ryc. 12. Przykładowy wykres korelacji LVMI z cESS

Fig. 12. Sample plot of ESS and LVMI correlation

Naprężenie końcowo-skurczowe ściany lewej komory (cESS) korelowało istotnie statystycznie dodatnio z RWT, LVM oraz LVM indeksowanym zarówno BSA jak i wzrostem podniesionym do 2,7 potęgi.

4.2.5. Porównanie parametrów funkcji rozkurczowej lewej komory pomiędzy badanymi grupami

Stosunki fal napełniania lewej komory E/A jak i napływu z żył płucnych S/D nie różniły się pomiędzy grupą badaną z akromegalią oraz grupami AH i AS. Stosunek E/e był istotnie statystycznie najniższy w grupie AS w porównaniu do grupy AKRO czy AH.

Tabela 33. Parametry echokardiograficzne funkcji rozkurczowej lewej komory między pacjentami z akromegalią, nadciśnieniem tętniczym oraz ze stenozą aortalną

Table 33. Echocardiographic parameters of left ventricular diastolic function between patients with acromegaly, arterial hypertension and aortic stenosis

	Grupa AKRO AKRO group	Grupa AH AH group	Grupa AS AS group	p
Prędkość fali E / E wave velocity (cm/s)	66±18	71±19	77±22	* NS,** p<0,05, *** NS
Prędkość fali A / A wave velocity (cm/s)	72±21	78±17	87±34	* NS, ** p<0,05, *** NS
E/A	0,96±0,33	0,94±0,3	1,1±0,8	* NS, ** NS, ***NS
DT (ms)	219±52	198±58	253±96	* NS, ** NS, *** p<0,001
A czas / time (s)	146±20	150±32	136±25	* NS, ** NS, ***p<0,05
IVRT (ms)	102±15	112±13	96±20	*p<0,05, ** NS, *** p<0,001
Prędkość fali S / S wave velocity (cm/s)	61±14	64±13	54±16	* NS, ** p<0,05, *** p<0,001
Prędkość fali D / D wave velocity (cm/s)	46±16	50±14	41±15	* NS, ** NS, ***NS
S/D	1,4±0,4	1,4±0,4	1,5±0,6	* NS, ** NS, ***NS
Ar (ms)	28±5,5	30±4,3	29±7,1	* NS, ** NS, ***NS
A czas / time – Ar czas / time (ms)	9,2±4,0	10±3,4	7,7±2,3	* NS, ** p<0,05, ***p<0,001

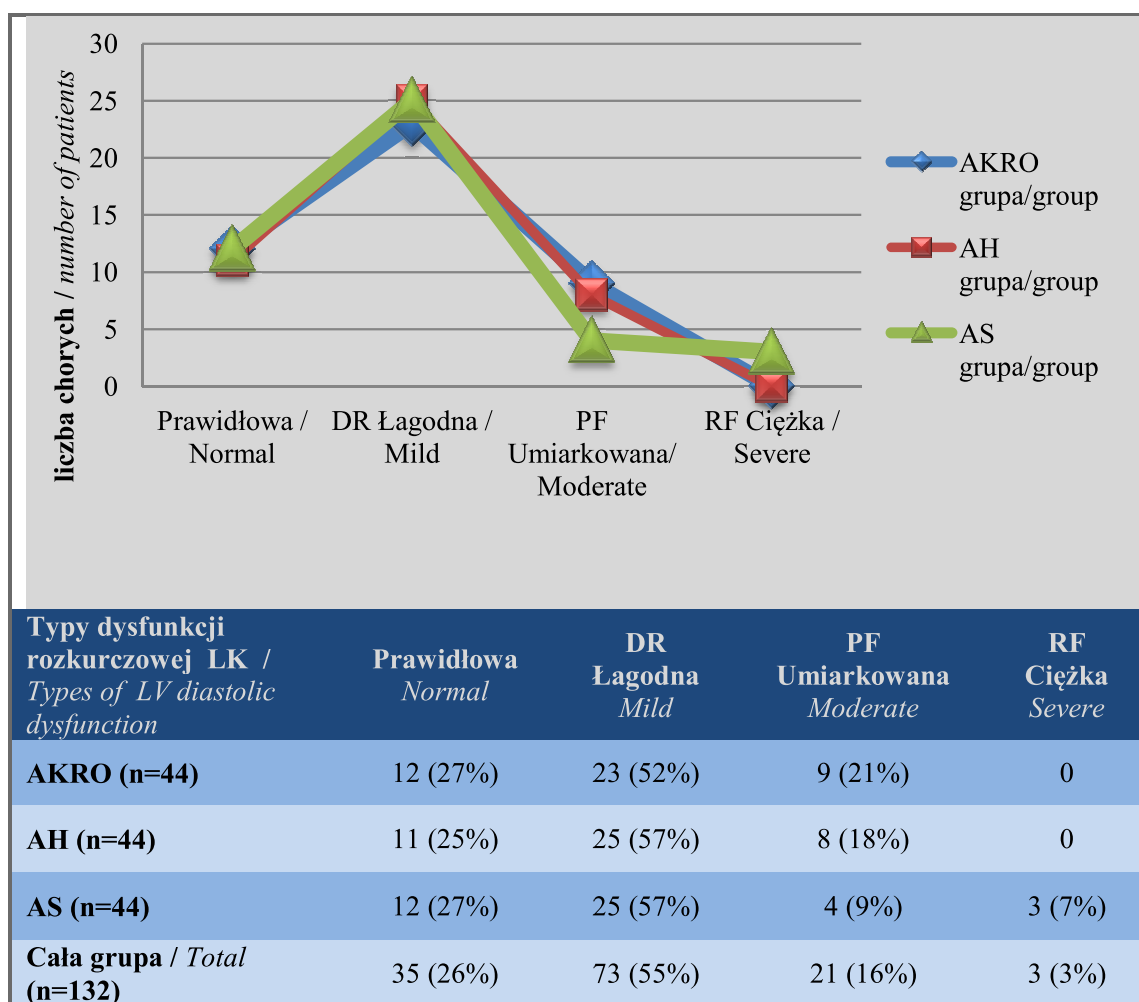
* AKRO vs AH ; ** AKRO vs AS ; ***AH vs AS

Tabela 34. Różnice w częstości występowania jakiejkolwiek dysfunkcji rozkurczowej pomiędzy pacjentami z akromegalią, nadciśnieniem tętniczym oraz ze stenozą aortalną

Table 34. Differences in the incidence of any diastolic dysfunction among patients with acromegaly, arterial hypertension and aortic stenosis

		Grupa AKRO AKRO group	Grupa AH AH group	Grupa AS AS group	p
Dysfunkcja rozkurczowa LK / LV diastolic dysfunction	TAK/YES n=97 (73,5%)	32 (73%)	33 (75%)	32 (73%)	*NS, **NS ***NS
	NIE/NO n=35 (26,5%)	12 (27%)	11 (25%)	12 (27%)	

* AKRO vs AH ; ** AKRO vs AS ; ***AH vs AS



Ryc. 13. Różnice w rozkładzie różnych stopni zaawansowania dysfunkcji rozkurczowej mięśnia LK pomiędzy pacjentami z akromegalią, nadciśnieniem tętniczym oraz ze stenozą aortalną przedstawione w formie graficznej i liczbowej

Fig. 13. Differences in the distribution of various degrees of LV diastolic dysfunction severity between patients with acromegaly, arterial hypertension and aortic stenosis in a graphical and numerical form

Częstość występowania dysfunkcji rozkurczowej (tabela 33) była podobna w grupie chorych z akromegalią (73%) oraz w grupach kontrolnych z nadciśnieniem tętniczym (75%) i stenozą zastawki aortalnej (73%).

We wszystkich grupach pacjentów (tabela 34) dominowała łagodna dysfunkcja rozkurczowa (zwolniona relaksacja mięśnia lewej komory). W grupie badanej AKRO i kontrolnej grupie AH nie obserwowano ciężkiej formy dysfunkcji rozkurczowej mięśnia LK.

4.2.6. Różnice w częstości występowania przerostu, przebudowy oraz dysfunkcji rozkurczowej lewej komory w grupie powstałej z połączenia wszystkich analizowanych pacjentów

Tabela 35. Analiza różnic w częstości występowania przerostu oraz dysfunkcji rozkurczowej lewej komory w połączonej grupie pacjentów ($\chi^2 = 18,34$)

Table 35. Analysis of differences in the incidence of LV hypertrophy and diastolic dysfunction in the combined group of patients ($\chi^2 = 18.34$)

	TAK / YES	NIE / NO	p
Przerost LK / LV hypertrophy (LVMI)	63 (48%)	69 (52%)	p<0,001
Dysfunkcja rozkurczowa LK / LV diastolic dysfunction	97 (74%)	35(26%)	

Częstość występowania dysfunkcji rozkurczowej mięśnia lewej komory była istotnie statystycznie większa niż przerostu mięśnia lewej komory ocenianego za pomocą LVMI w grupie powstałej z połączenia analizowanych pacjentów.

Tabela 36. Analiza różnic w częstości występowania przerostu oraz dysfunkcji rozkurczowej lewej komory w połączonej grupie pacjentów ($\chi^2 = 2,97$)

Table 36. Analysis of differences in the incidence of LV hypertrophy and diastolic dysfunction in the combined group of patients ($\chi^2 = 2.97$)

	TAK/YES	NIE/NO	p
Przerost LK / LV hypertrophy (LVM/height^{2,7})	84 (64%)	48 (36%)	NS
Dysfunkcja rozkurczowa LK / LV diastolic dysfunction	97 (74%)	35 (26%)	

Nie było różnic w rozkładzie częstości występowania przerostu LK ocenianego za pomocą LVM/height^{2,7} i dysfunkcji rozkurczowej mięśnia lewej komory.

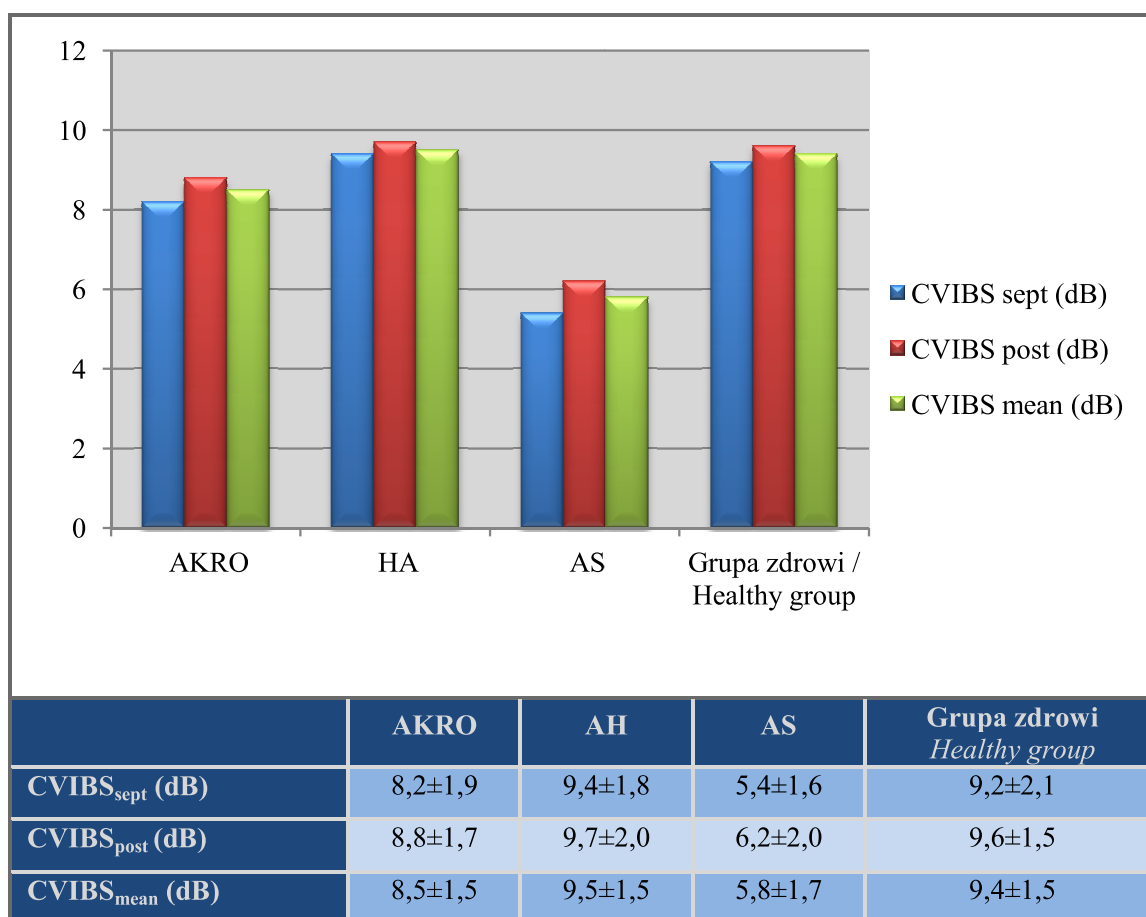
Częstość występowania dysfunkcji rozkurczowej mięśnia LK była istotnie statystycznie mniejsza od częstości wystąpienia jakiejkolwiek formy przebudowy mięśnia LK w grupie powstałej z połączenia analizowanych pacjentów (tabela 37).

Tabela 37. Analiza różnic w częstości wystąpienia przebudowy oraz dysfunkcji rozkurczowej lewej komory w połączonej grupie pacjentów ($Ch^2 = 12,32$)

Table 37. Analysis of differences in the incidence of LV remodeling and diastolic dysfunction in the combined group of patients ($Ch^2 = 12.32$)

	TAK/YES	NIE/NO	p
Przebudowa LK / LV remodeling	119 (90%)	13 (10%)	p<0,001
Dysfunkcja rozkurczowa LK / LV diastolic dysfunction	97 (74%)	35 (26%)	

4.2.7. Analiza wartości CVIBS pomiędzy badanymi grupami pacjentów



Ryc. 14. Porównanie wartości CVIBS pomiędzy pacjentami z akromegalią, nadciśnieniem tętniczym, stenozą aortalną oraz zdrowymi ochotnikami (wartości p w tabelach poniżej)

Fig. 14. Comparison of CVIBS between patients with acromegaly, arterial hypertension, aortic stenosis and healthy volunteers (p values in tables below)

Tabela 38. Wartości p dla porównania parametru $CVIBS_{sept}$ pomiędzy analizowanymi grupami
 Table 38. *P values for comparison $CVIBS_{sept}$ parameter between the analyzed groups*

$CVIBS_{sept}$	AKRO	AH	AS	Grupa zdrowi Healthy group
AKRO		p<0,05	p<0,001	p<0,05
AH	p<0,05		p<0,001	NS
AS	p<0,001	p<0,001		p<0,001
Grupa zdrowi Healthy group	p<0,05	NS	p<0,001	

Tabela 39. Wartości p dla porównania parametru $CVIBS_{post}$ pomiędzy analizowanymi grupami
 Table 39. *P values for comparison $CVIBS_{post}$ parameter between the analyzed groups*

$CVIBS_{post}$	AKRO	AH	AS	Grupa zdrowi Healthy group
AKRO		NS	p<0,001	NS
AH	NS		p<0,001	NS
AS	p<0,001	p<0,001		p<0,001
Grupa zdrowi Healthy group	NS	NS	p<0,001	

Tabela 40. Wartości p dla porównania parametru $CVIBS_{mean}$ pomiędzy analizowanymi grupami
 Table 40. *P values for comparison $CVIBS_{mean}$ parameter between the analyzed groups*

$CVIBS_{mean}$	AKRO	AH	AS	Grupa zdrowi Healthy group
AKRO		p<0,05	p<0,001	p<0,05
AH	p<0,05		p<0,001	NS
AS	p<0,001	p<0,001		p<0,001
Grupa zdrowi Healthy group	p<0,05	NS	p<0,001	

Średnia wartość $CVIBS_{mean}$ była powyżej dolnej granicy normy tj >6,0 dB dla grupy AKRO oraz grupy AH. Pacjenci ze stenozą aortalną mieli średnią wartość $CVIBS_{sept}$ oraz $CVIBS_{mean}$ poniżej tej granicy. W grupie AKRO wartości $CVIBS_{sept}$ i $CVIBS_{mean}$ były istotnie statystycznie niższe niż w grupie AH. Wartości wszystkich parametrów CVIBS w grupie AKRO były istotnie statystycznie wyższe niż w grupie AS. Wartość CVIBS w

grupie AH była najwyższa oraz najbardziej zbliżona do wartości rejestrowanych u osób zdrowych.

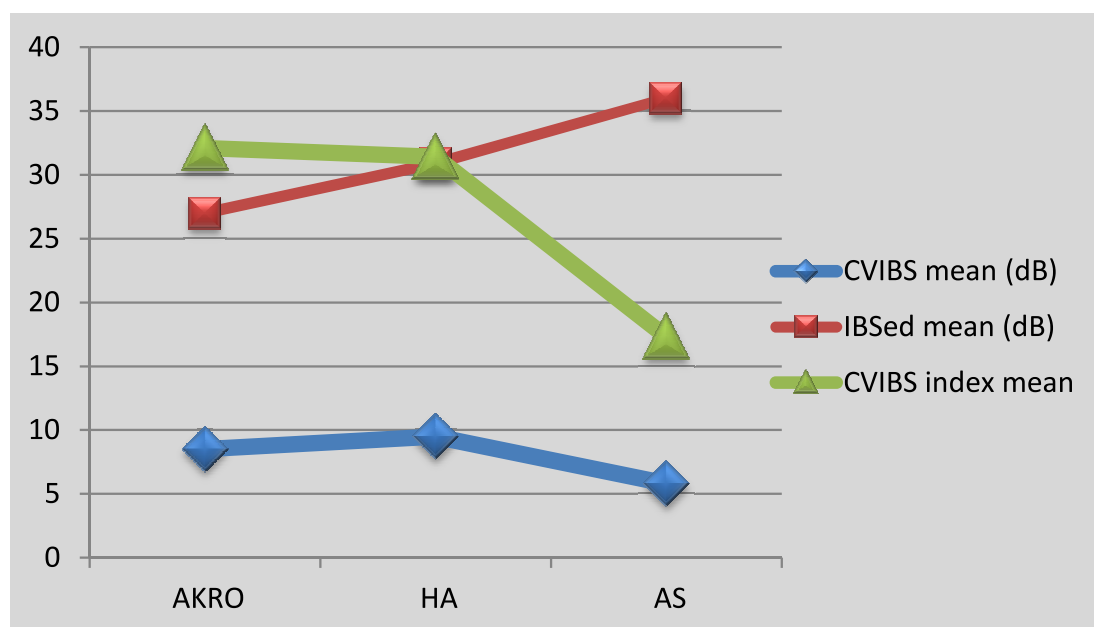
4.2.8. Analiza wartości parametrów $IBSed$ oraz $CVIBS_{index}$ pomiędzy badanymi grupami pacjentów

Tabela 41. Porównanie wartości $CVIBS_{index}$ oraz $IBSed$ między pacjentami z akromegalią, nadciśnieniem tętniczym oraz ze stenozą aortalną

Table 41. Comparison of $CVIBS_{index}$ and $IBSed$ between patients with acromegaly, arterial hypertension and aortic stenosis

	AKRO	AH	AS	p
$IBSed_{sept}$ (dB)	27,8±4,9	33,4±5,4	32,7±4,3	* p<0,001; ** p<0,001, *** NS
$IBSed_{post}$ (dB)	26,1±4,7	28,7±5,6	38,9±5,6	* NS; ** p<0,001; *** p<0,001
$IBSed_{mean}$ (dB)	27,0±4,1	31,0±5,0	36,0±4,9	*p<0,001; **p<0,001; ***p<0,001
$CVIBS_{index\ sept}$	29,7±6,3	28,5±5,2	20,0±7,4	* NS; ** p<0,001; *** p<0,001
$CVIBS_{index\ post}$	34,5±7,8	34,0±5,6	14,7±3,0	* NS; ** p<0,001; *** p<0,001
$CVIBS_{index\ mean}$	32,1±6,2	31,3±4,5	17,3±5,0	* NS; ** p<0,001; *** p<0,001

* AKRO vs AH ; ** AKRO vs AS ; *** AH vs AS



Ryc. 15. Graficzne przedstawienie średnich wartości dla $CVIBS$, $IBSed$ oraz $CVIBS_{index}$ dla grupy z akromegalią, nadciśnieniem tętniczym i stenozą zastawki aortalnej

Fig. 15. Graphical representation of average values for $CVIBS$, $IBSed$ and $CVIBS_{index}$ in group with acromegaly, arterial hypertension and aortic stenosis

Wartość $CVIBS_{mean}$ była istotnie statystycznie niższa w grupie AKRO w porównaniu do pacjentów z AH. W grupie chorych ze stenozą aortalną $CVIBS_{mean}$ było istotnie statystycznie najniższe, w porównaniu zarówno do grupy AH, jak i grupy AKRO.

Wartość $IBSed_{mean}$ była najniższa w grupie pacjentów z akromegalią - istotnie statystycznie niższa w porównaniu do wartości tego parametru w grupie z AH. Wartość $IBSed_{mean}$ była istotnie statystycznie najwyższa w grupie chorych na stenozę aortalną, w porównaniu zarówno do grupy AKRO, jak i grupy AH. Wartości $CVIBS_{index\ mean}$ dla grupy AKRO i AH nie różniły się statystycznie pomiędzy sobą, ale były istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do wartości $CVIBS_{index}$ w grupie ze stenozą aortalną.

4.3. Analiza parametrów ultradźwiękowej charakterystyki miokardium w połączonej grupie pacjentów z akromegalią, nadciśnieniem tętniczym oraz ze stenozą zastawki aortalnej

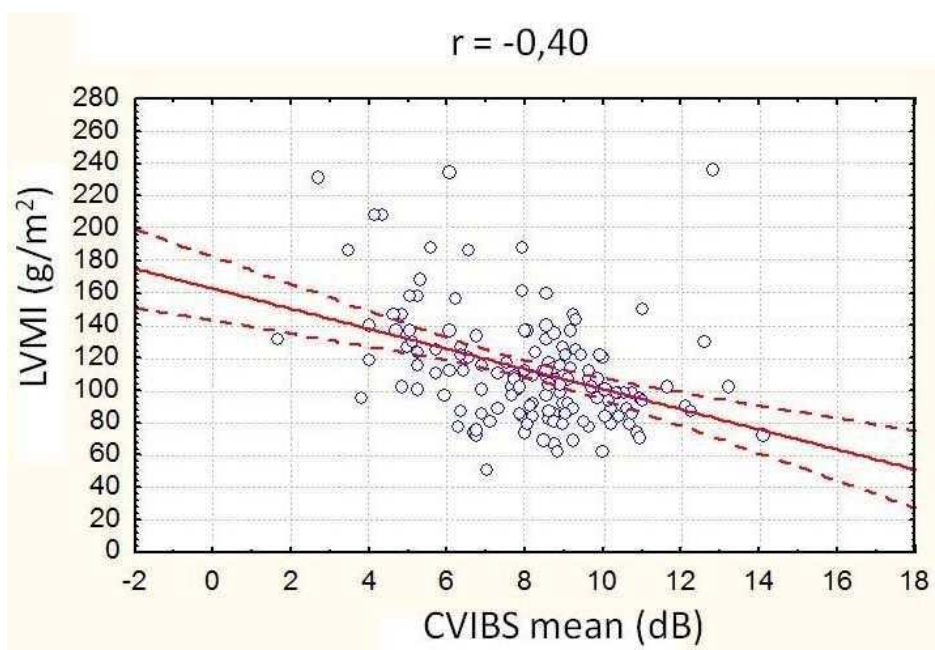
4.3.1. Korelacje parametrów ultradźwiękowej charakterystyki miokardium z parametrami przerostu mięśnia lewej komory

Tabela 42. Wartość r dla korelacji $CVIBS$ z parametrami echokardiograficznymi opisującymi przebudowę i przerost mięśnia lewej komory

Table 42. The value of r for $CVIBS$ correlations with the echocardiographic parameters describing left ventricular remodeling and hypertrophy

	RWT	LVM	LVMI	LVM/height ^{2,7}
$CVIBS_{sept}$	-0,21*	-0,30*	-0,33*	-0,30*
$CVIBS_{post}$	-0,12	-0,38*	-0,43*	-0,42*
$CVIBS_{mean}$	-0,19*	-0,36*	-0,40*	-0,36*

* $p < 0.05$



Ryc.16. Graficzne przedstawienie korelacji $CVIBS_{mean}$ z LVMI; $p < 0,05$

Fig. 16. Graphical representation of correlation $CVIBS_{mean}$ and LVMI, $p < 0.05$

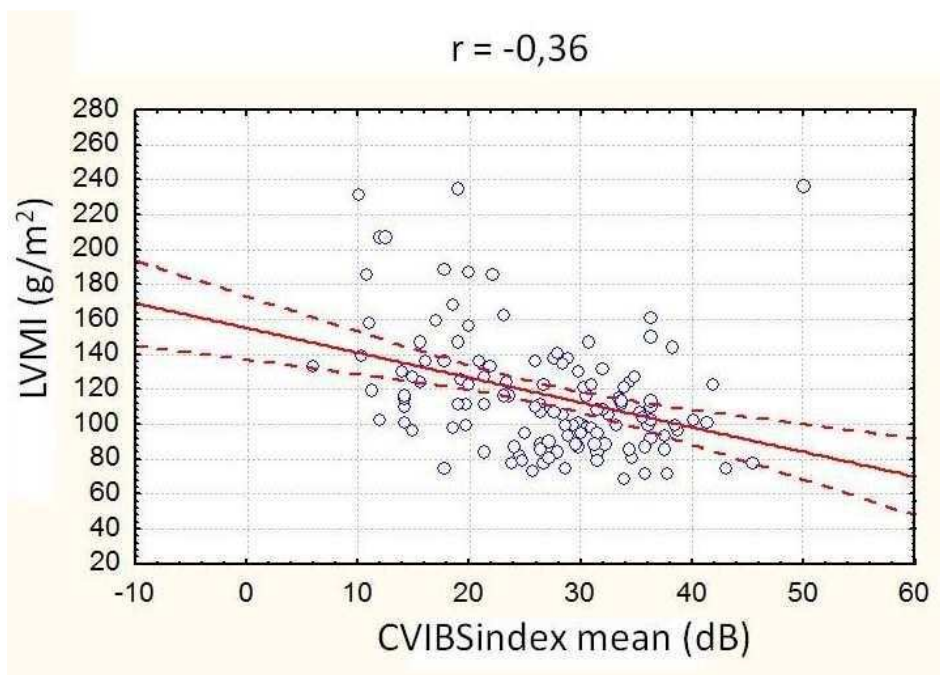
Wartość $CVIBS_{mean}$ ujemnie istotnie statystycznie korelowała z RWT, LVM, LVMI oraz $LVM/height^{2,7}$. Najsilniejsza korelacja istniała pomiędzy $CVIBS_{mean}$ a LVMI, $r = -0,40$.

Tabela 43. Wartość r dla korelacji $CVIBS_{index}$ z parametrami echokardiograficznymi opisującymi przebudowę i przerost mięśnia lewej komory

Table 43. The value of r for $CVIBS_{index}$ correlations with the echocardiographic parameters describing left ventricular remodeling and hypertrophy

	RWT	LVM	LVMI	$LVM/height^{2,7}$
$CVIBS_{index\ sept}$	-0,12	-0,14	-0,21*	-0,22*
$CVIBS_{index\ post}$	-0,17	-0,30*	-0,41*	-0,36*
$CVIBS_{index\ mean}$	-0,16	-0,28*	-0,36*	-0,34*

* $p < 0,05$



Ryc. 17. Graficzne przedstawienie korelacji $CVIBS_{index\ mean}$ z LVMI; $p < 0,05$
 Fig. 17. Graphical representation of correlation $CVIBS_{mean}$ and LVMI; $p < 0.05$

Wartość $CVIBS_{index\ post}$ oraz $CVIBS_{index\ mean}$ ujemnie istotnie statystycznie korelowały z LVM, LVMI oraz LVM/height^{2,7}. Wartość $CVIBS_{index\ sept}$ ujemnie istotnie statystycznie korelowała z LVMI oraz LVM/height^{2,7}. Najsilniejsza korelacja istniała pomiędzy $CVIBS_{index\ mean}$ a LVMI, $r = -0,36$.

Tabela 44. Wartość r dla korelacji IBSeD z parametrami echokardiograficznymi opisującymi przebudowę i przerost mięśnia lewej komory
 Table 44. The value of r for IBSeD correlations with the echocardiographic parameters describing left ventricular remodeling and hypertrophy

	RWT	LVM	LVMI	LVM/height ^{2,7}
IBSeD _{sept}	0,00	-0,00	0,02	0,03
IBSeD _{post}	0,24*	0,14	0,24*	0,23*
IBSeD _{mean}	0,16	0,09	0,17	0,16

* $p < 0,05$

Jedynie IBSeD dla ściany tylnej korelował słabo dodatnio, ale istotnie statystycznie z RWT, LVMI oraz LVM/height^{2,7}.

Wartości parametrów CVIBS, $CVIBS_{index}$ oraz IBSeD nie korelowały istotnie statystycznie z wymiarami lewej komory oraz z parametrami funkcji skurczowej i rozkurczowej mięśnia lewej komory.

4.3.2. Analiza parametrów ultradźwiękowej charakterystyki miokardium w zależności od obecności przerostu, przerostu lub dysfunkcji rozkurczowej lewej komory

Tabela 45. Porównanie parametrów IBS w zależności od obecności przerostu lewej komory ocenianego na podstawie LVMI

Table 45. Comparison of IBS parameters depending on the presence of LV hypertrophy assessed by means of LVMI

	Przerost LK / LV hypertrophy (LVMI)		p
	TAK/YES (n=64)	NIE/NO (n=68)	
CVIBS _{sept} (dB)	6,9±2,4	8,3±2,3	p<0,05
CVIBS _{post} (dB)	7,4±2,4	8,9±2,2	p<0,001
CVIBS _{mean} (dB)	7,2±2,3	8,6±1,9	p<0,001
IBSed _{sept} (dB)	30,7±4,8	31,8±6,1	NS
IBSed _{post} (dB)	32,7±7,6	30,0±7,7	NS
IBSed _{mean} (dB)	31,8±6,9	30,9±6,2	NS
CVIBS _{index sept}	25,1±8,7	27,0±6,6	NS
CVIBS _{index post}	23,6±11,0	31,4±9,8	p<0,001
CVIBS _{index mean}	24,4±9,4	29,2±7,3	p<0,05

Tabela 46. Porównanie parametrów IBS w zależności od obecności przerostu lewej komory ocenianego na podstawie LVM/height^{2,7}

Table 46. Comparison of IBS parameters depending on the presence of LV hypertrophy assessed by means of LVM/height^{2,7}

	Przerost LK / LV hypertrophy (LVM/height ^{2,7})		p
	TAK/YES (n=84)	NIE/NO (n=48)	
CVIBS _{sept} (dB)	7,2±2,3	8,4±2,5	p<0,05
CVIBS _{post} (dB)	7,7±2,4	9,2±2,2	p<0,001
CVIBS _{mean} (dB)	7,4±2,2	8,7±1,9	p<0,001
IBSed _{sept} (dB)	31,4±5,1	31,5±5,9	NS
IBSed _{post} (dB)	32,2±7,7	30,1±7,4	NS
IBSed _{mean} (dB)	31,8±6,1	30,8±6,3	NS
CVIBS _{index sept}	25,1±7,9	27,6±6,8	NS
CVIBS _{index post}	25,2±11	31,8±9,8	p<0,001
CVIBS _{index mean}	25,2±8,9	29,7±7,2	p<0,05

W podgrupie chorych z przerostem LK obserwowano istotnie statystycznie niższe wartości parametry CVIBS oraz CVIBS_{index} oraz wyraźną tendencję do wyższych wartości IBSe_d (na granicy istotności statystycznej) niż u pacjentów bez przerostu LK.

Tabela 47. Porównanie parametrów IBS w zależności od obecności przebudowy LK

Table 47. Comparison of IBS parameters depending on the presence of LV remodeling

	Przebudowa LK / LV remodeling		p
	TAK/YES (n=113)	NIE/NO (n=19)	
CVIBS _{sept} (dB)	7,4±2,3	9,5±2,7	p<0,05
CVIBS _{post} (dB)	8,1±2,5	8,8±1,6	NS
CVIBS _{mean}	7,8±1,8	9,2±7,3	p<0,05
IBSe _d _{sept}	31,1±7,3	32,2±7,3	NS
IBSe _d _{post}	31,8±7,1	27,1±7,1	p<0,05
IBSe _d _{mean}	31,5±6,0	29,7±6,4	NS
CVIBS _{index sept}	25,6±7,8	30,5±6,0	p<0,05
CVIBS _{index post}	26,9±11,0	34,2±10,0	p<0,05
CVIBS _{index mean}	26,2±8,6	32,3±7,4	p<0,05

Tabela 48. Porównanie parametrów IBS w zależności od obecności dysfunkcji rozkurczowej mięśnia LK

Table 48. Comparison of IBS parameters depending on the presence of LV diastolic dysfunction

	Dysfunkcja rozkurczowa LK LV diastolic dysfunction		p
	TAK/YES (n=97)	NIE/NO (n=35)	
CVIBS _{sept} (dB)	7,8±2,6	7,1±2,0	NS
CVIBS _{post} (dB)	8,3±2,5	8,0±2,2	NS
CVIBS _{mean}	8,0±2,3	7,6±1,8	NS
IBSe _d _{sept}	31,6±5,6	31,0±5,4	NS
IBSe _d _{post}	31,4±7,9	31,5±7,6	NS
IBSe _d _{mean}	31,4±6,2	31,3±5,9	NS
CVIBS _{index sept}	26,5±7,3	24,9±7,3	NS
CVIBS _{index post}	28,0±9,7	26,5±9,7	NS
CVIBS _{index mean}	27,2±7,6	25,7±7,5	NS

Również przy analizie podgrup powstałych ze względu na obecność przebudowy LK, wartości CVIBS oraz CVIBS_{index} były istotnie statystycznie niższe w podgrupie chorych z obecną przebudową LK. Parametr IBSe_d wykazywał tendencję do wyższych wartości u chorych z przebudową LK (tabela 46).

Nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy podgrupami powstałymi w zależności od wystąpienia lub nie dysfunkcji rozkurczowej mięśnia LK (tabela 47).

Tabela 49. Porównanie parametrów IBS w zależności od obecności podwyższonego naprężenia końcowo-skurczowego ścian mięśnia lewej komory

Table 49. Comparison of IBS parameters depending on the presence of increased end-systolic left ventricular wall stress

	Podwyższona wartość cESS / The increased value of cESS ($>65 \times 10^3 \text{ dyn/cm}^2$)		p
	TAK/YES (n=81)	NIE/NO (n=51)	
CVIBS _{sept} (dB)	7,1±2,5	8,5±2,0	p<0,001
CVIBS _{post} (dB)	7,8±2,5	8,8±2,2	p<0,05
CVIBS _{mean}	7,5±2,3	8,7±1,8	p<0,05
IBSe _d _{sept}	31,3±5,4	31,7±5,8	NS
IBSe _d _{post}	32,7±8,1	29,4±6,8	p<0,05
IBSe _d _{mean}	32,1±6,3	30,5±5,8	NS
CVIBS _{index sept}	25,1±8,7	27,7±5,3	NS
CVIBS _{index post}	25,4±12,0	31,0±8,0	p<0,05
CVIBS _{index mean}	25,3±9,7	29,3±5,8	p<0,05

Naprężenie końcowo-skurczowe ścian lewej komory (cESS) było podwyższone u 81 pacjentów (tj. 61%) z grupy powstałej z połączenia chorych na akaromegalię, nadciśnienie tętnicze oraz ze stenozą aortalną. W podgrupie chorych z podwyższonym cESS wszystkie parametry CVIBS były istotnie statystycznie niższe niż w grupie z prawidłowym cESS. Również w podgrupie 81 pacjentów z podwyższonym cESS, CVIBS_{index post} oraz CVIBS_{index mean} były istotnie statystycznie niższe niż w podgrupie z prawidłowym cESS. Wartości parametru IBSe_{d post} oraz IBSe_{d mean} były istotnie statystycznie niższe w grupie chorych z podwyższonym cESS w porównaniu do chorych z prawidłowym cESS.

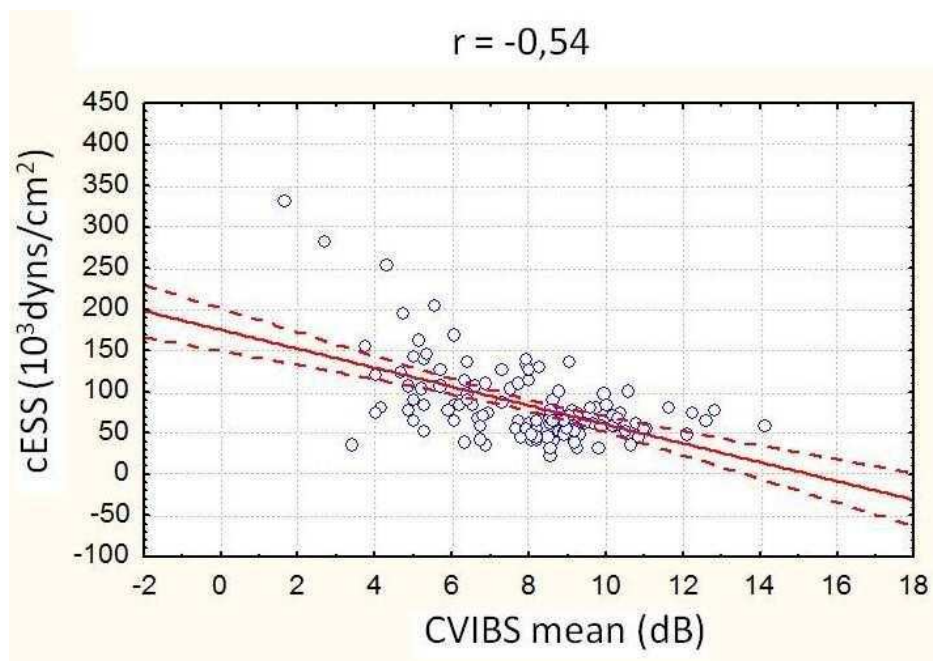
4.3.3. Korelacje parametrów ultradźwiękowej charakterystyki miokardium z parametrami funkcji skurczowej mięśnia lewej komory

Tabela 50. Wartość r dla korelacji CVIBS z parametrami echokardiograficznymi opisującymi funkcję skurczową mięśnia lewej komory

Table 50. The value of r for CVIBS correlation with echocardiographic parameters describing the left ventricular systolic function

	EF	FS	mwFS	cESS
CVIBS _{sept} (dB)	0,13	0,11	0,27*	-0,48*
CVIBS _{post} (dB)	0,16	0,10	0,19*	-0,50*
CVIBS _{mean}	0,16	0,11	0,25*	-0,54*

* $p < 0,05$



Ryc.18. Graficzne przedstawienie korelacji CVIBS_{mean} z cESS; $p < 0,05$

Fig. 18. Graphical representation of correlation CVIBS_{mean} and cEES; $p < 0.05$

Średnie wartości wszystkich parametrów CVIBS (wyznaczone dla przegrody m-k, ściany tylnej oraz uśrednione) istotnie statystycznie korelowały dodatnio z mwFS oraz ujemnie z cESS. Najsilniejsza istotna statystycznie korelacja była pomiędzy CVIBS_{mean} a cESS ($r = -0,54$).

Wartości parametrów CVIBS_{index} (wyznaczone dla przegrody m-k, ściany tylnej oraz uśrednione) istotnie statystycznie korelowały dodatnio z mwFS oraz ujemnie z cESS.

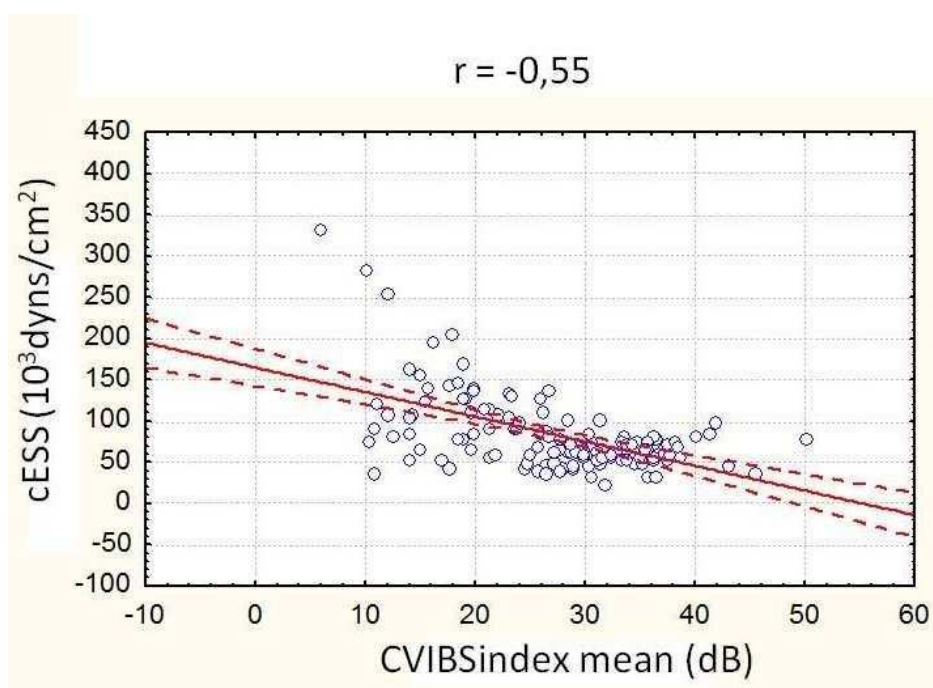
Najsilniejsza istotna statystycznie korelacja była pomiędzy $CVIBS_{index\ mean}$ a cESS ($r = -0,55$).

Tabela 51. Wartość r dla korelacji $CVIBS_{index}$ z parametrami echokardiograficznymi opisującymi funkcję skurczową mięśnia lewej komory

Table 51. The value of r for $CVIBS_{index}$ correlation with echocardiographic parameters describing the left ventricular systolic function

	EF	FS	mwFS	cESS
$CVIBS_{index\ sept}$	0,15	0,09	0,19*	-0,42*
$CVIBS_{index\ post}$	0,16	0,1	0,30*	-0,57*
$CVIBS_{index\ mean}$	0,17	0,1	0,28*	-0,55*

* $p < 0,05$



Ryc. 19. Graficzne przedstawienie korelacji $CVIBS_{index\ mean}$ z cESS; $p < 0,05$

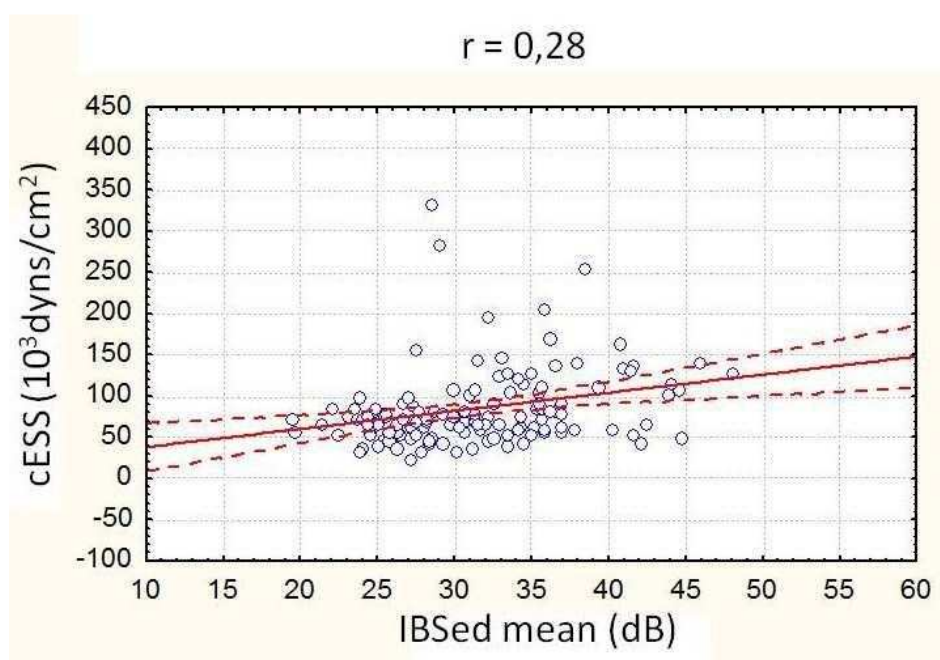
Fig. 19. Graphical representation of correlation $CVIBS_{index}$ and cEES; $p < 0.05$

Tabela 52. Wartość r dla korelacji IBSeD z parametrami echokardiograficznymi opisującymi funkcję skurczową mięśnia lewej komory

Table 52. The value of r for IBSeD correlation with echocardiographic parameters describing the left ventricular systolic function

	EF	FS	mwFS	cESS
IBSeD _{sept}	-0,04	0,04	0,01	0,11
IBSeD _{post}	-0,06	-0,04	-0,26*	0,36*
IBSeD _{mean}	-0,06	0,0	-0,17	0,28*

* $p < 0,05$



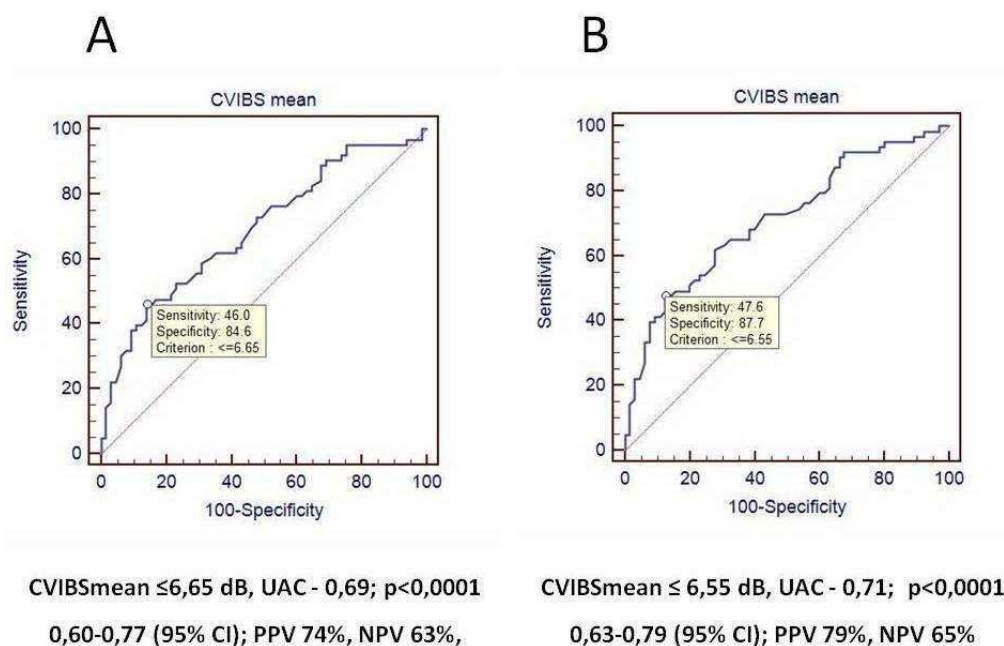
Ryc. 20. Graficzne przedstawienie korelacji IBSeD mean z cESS; $p < 0,05$

Fig. 20. Graphical representation of correlation IBSeD and cEES; $p < 0.05$

Wartości parametru IBSeD (wyznaczone dla ściany tylnej oraz uśrednione) korelowały nieznacznie ale istotnie statystycznie dodatnio z cESS.

4.3.4. Wyznaczenie krzywych ROC dla parametrów ultradźwiękowej charakterystyki miokardium

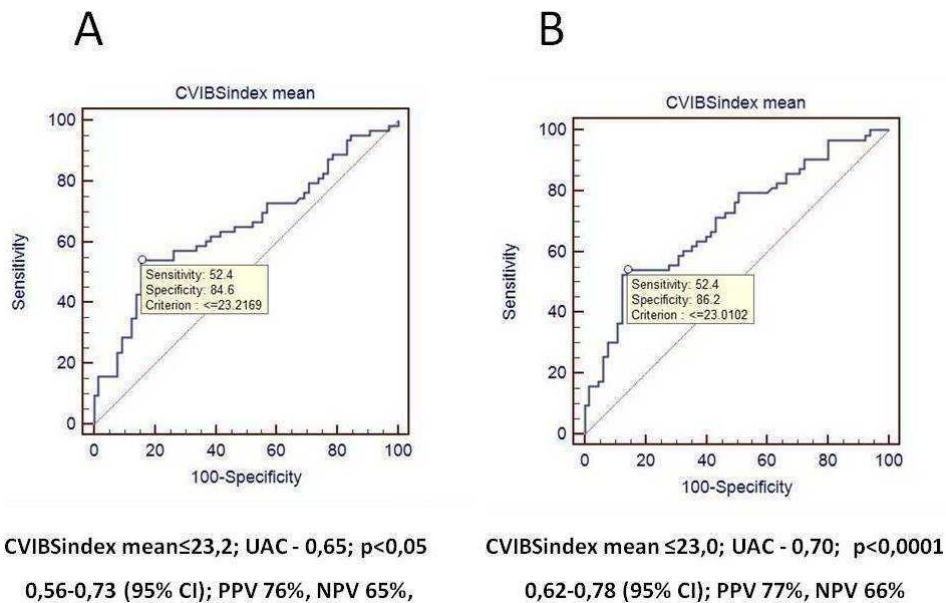
4.3.4.1. Krzywe ROC wyznaczone przez parametry ultradźwiękowej charakterystyki miokardium do przewidywania obecności przerostu mięśnia lewej komory



Ryc. 21. Krzywe ROC wyznaczone przez CVIBS_{mean} do przewidywania obecności przerostu mięśnia lewej komory ocenianego za pomocą LVMI (A) oraz LVM/height^{2,7} (B)

Fig. 21. ROC curves determined by the CVIBS_{mean} to predict the presence of left ventricular hypertrophy assessed by means of LVMI (A) and LVM / height^{2,7} (B)

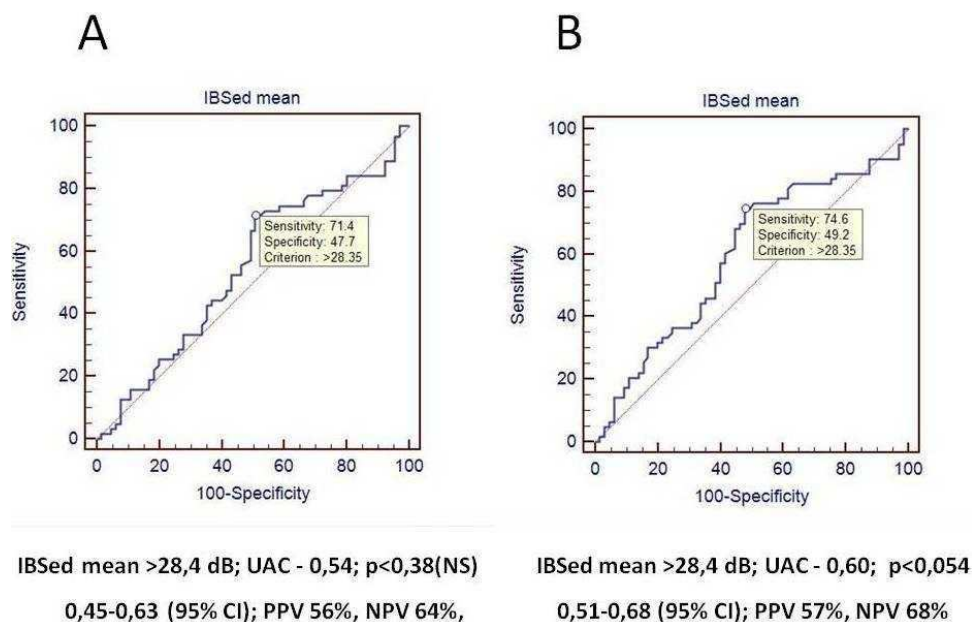
Wartość CVIBS_{mean} poniżej 6,6 dB z dość wysoką specyficznością oraz względnie wysoką pozytywną wartością predykcyjną przewiduje obecność przerostu mięśnia lewej komory ocenianego za pomocą LVMI oraz za pomocą LVM/height^{2,7}. Pole powierzchni pod krzywą dla CVIBS_{mean} (AUC) istotnie statystyczne różniło się od krzywej referencyjnej 0,5.



Ryc. 22. Krzywe ROC wyznaczone przez CVIBS_{index} mean do przewidywania obecności przerostu mięśnia lewej komory ocenianego za pomocą LVM/height^{2.7} (A) oraz LVM/height^{2.7} (B)

Fig. 22. ROC curves determined by the CVIBS_{index} mean to predict the presence of left ventricular hypertrophy assessed by means of LVM/height^{2.7} (A) and LVM/height^{2.7} (B)

Wartość CVIBS_{index} mean poniżej 23 dB z dość wysoką specyficznością oraz względnie wysoką pozytywną wartością predykcyjną przewiduje obecność przerostu mięśnia lewej komory ocenianego za pomocą LVM/height^{2.7} oraz za pomocą LVM/height^{2.7}. Pole powierzchni pod krzywą dla CVIBS_{index} mean (AUC) istotnie statystycznie różniło się od pola powierzchni pod krzywą referencyjną 0,5.

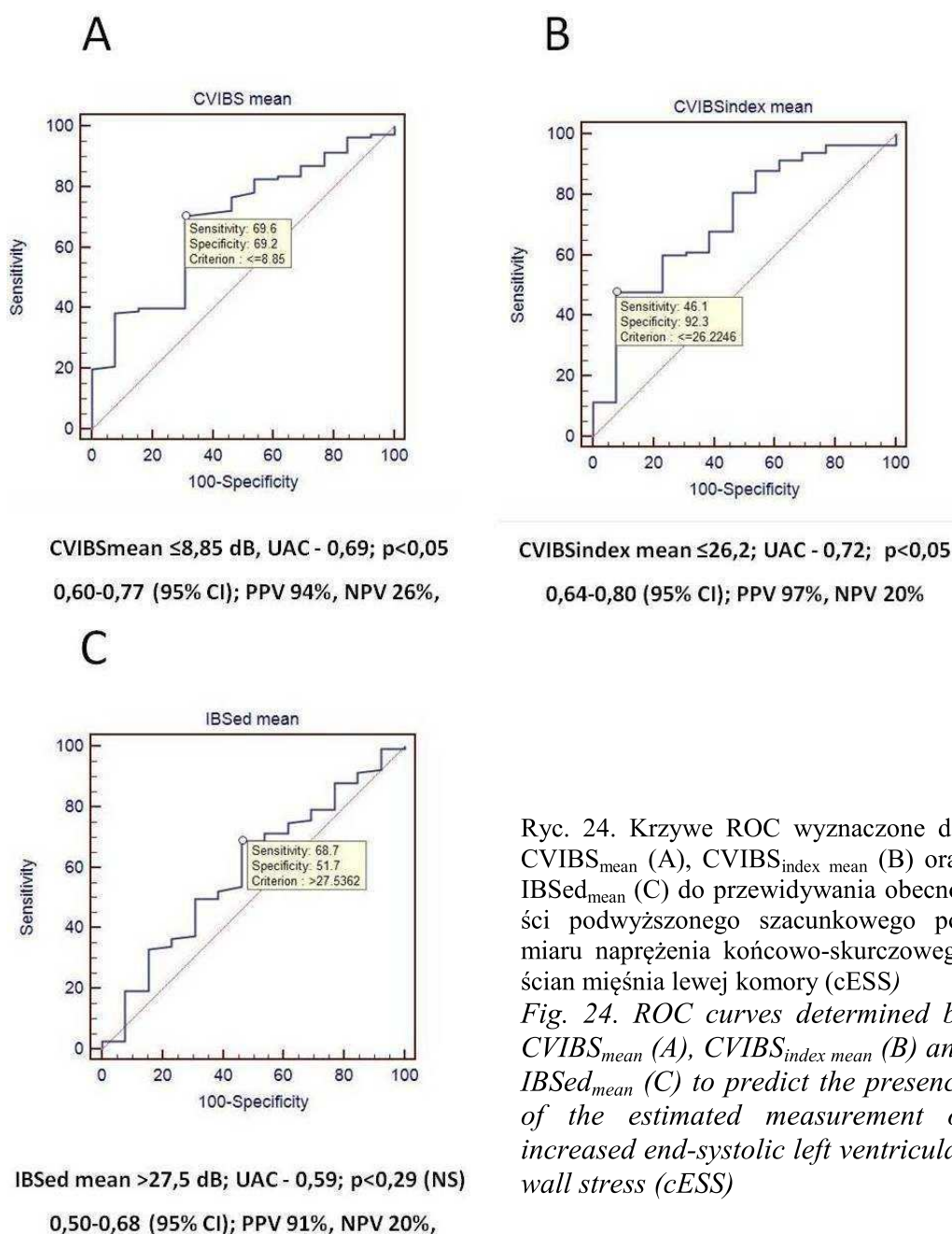


Ryc. 23. Krzywe ROC wyznaczone przez IBSeD_{mean} do przewidywania obecności przerostu mięśnia lewej komory ocenianego za pomocą LVM/height^{2.7} (A) oraz LVM/height^{2.7} (B)

Fig. 23. ROC curves determined by the IBSeD_{mean} to predict the presence of left ventricular hypertrophy assessed by means of LVM/height^{2.7} (A) and LVM/height^{2.7} (B)

Uśrednione wartości $IBSed_{mean}$ powyżej 28 dB z umiarkowaną czułością przewidują wystąpienie przerostu mięśnia lewej komory. Pole powierzchni pod krzywą dla $IBSed_{mean}$ (AUC) wyznaczone do oceny obecności przerostu definiowanego jako podwyższone $LVMl/height^{2,7}$ różniło się granicznie istotnie z polem powierzchni pod krzywą referencyjną.

4.3.4.2. Krzywe ROC wyznaczone przez parametry ultradźwiękowej charakterystyki miokardium do przewidywania podwyższonego szacunkowego pomiaru naprężenia końcowo-skurczowego ścian lewej komory (cESS)

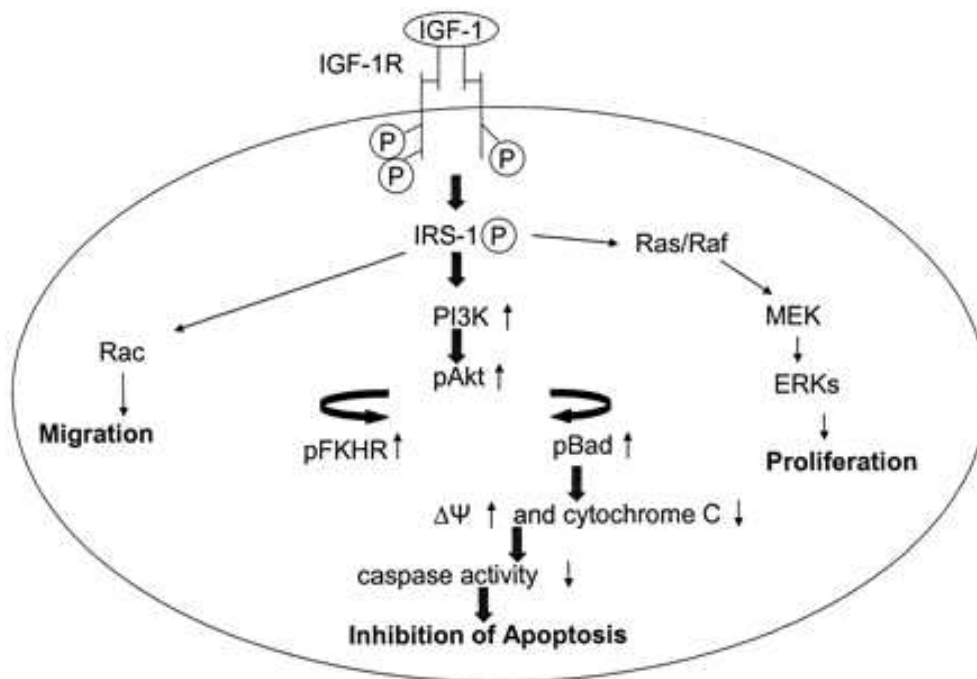


Ryc. 24. Krzywe ROC wyznaczone dla $CVIBS_{mean}$ (A), $CVIBS_{index\ mean}$ (B) oraz $IBSed_{mean}$ (C) do przewidywania obecności podwyższonego szacunkowego pomiaru naprężenia końcowo-skurczowego ścian mięśnia lewej komory (cESS)

Fig. 24. ROC curves determined by $CVIBS_{mean}$ (A), $CVIBS_{index\ mean}$ (B) and $IBSed_{mean}$ (C) to predict the presence of the estimated measurement of increased end-systolic left ventricular wall stress (cESS)

Pole powierzchni pod krzywą (AUC) wyznaczone dla $CVIBS_{mean}$ oraz $CVIBS_{index}$ w przewidywaniu podwyższonego szacunkowego pomiaru cESS, różniły się istotnie statystycznie od krzywej referencyjnej 0,5. Dodatkowo wartości $CVIBS$ poniżej 6,5 dB oraz wartości $CVIBS_{index}$ poniżej 24,5 z wysoką specyficznością i wysoką dodatnią wartością predykcyjną przewidywały obecność podwyższonego szacunkowego pomiaru cESS. Wartość graniczna dla IBS miała niską czułość i specyficzność w przewidywaniu podwyższonego szacunkowego pomiaru cESS, a AUC wyznaczona przez ten parametr nie różniła się istotnie statystycznie od pola powierzchni pod krzywą referencyjną.

5. DYSKUSJA



Ryc. 25. Przekazywanie sygnału dla IGF-1 na poziomie komórkowym. Umieszczono za zgodą autora (prof. Patrice Delafontaine) [101]; opis skrótów w tekście

Fig. 25. IGF-1 signal transduction at the cellular level. Reproduced with permission from author (prof. Patrice Delafontaine); description of the abbreviations in the text

U chorych na akromegalię główny efekt metaboliczny jest spowodowany działaniem IGF-1 syntetyzowanego w przeważającej ilości w wątrobie pod wpływem działania GH. Wewnątrzkomórkowy szlak przekazywania sygnału biologicznego IGF-1 odbywa się w pierwszej kolejności poprzez połączenie z receptorem IGF-1R będącym kinazą tyrozynową. Następnie dochodzi do autofosforylacji receptora oraz katalizacji fosforylacji innych substratów, między innymi substratów receptorów insulinowych (IRS – *insulin receptor substrate*), co aktywuje kolejne szlaki przekazywania wewnątrzkomórkowej informacji poprzez wzrost syntezy 3-kinazy fosfatydylinozytolu (PI3K – *phosphatidylinositol 3-kinase*) oraz fosforylację kinazy Akt. Szlak ten dzięki zahamowaniu aktywacji kaspazy 3 (*caspase 3*) zapobiega rozpadowi błony komórkowej i mitochondrialnej, a w konsekwencji chroni komórkę przed apoptozą. Inną drogą przekazywania informacji jest aktywacja niskocząsteczkowego białka wiążącego 3-fosforan guanozyny (Rac – *guanosine triphosphorane binding protein*) powiązanego z migracją komórek. Aktywacja szlaku Ras/Raf czyli kinazy serynowo-treoninowej (MEK-*activating kinase*) aktywującej z kolei kinazę aktywowaną przez mitogen (MEK – *mitogen-activated protein kinase*), daje odpowiedź w postaci proliferacji komórkowej [101]. Te złożone i dopełniające się wzajemnie procesy wewnątrzkomórkowe występujące u chorych na akromegalię znajdują odzwierciedlenie w nieprawidłowościach budowy i funkcji narządów wewnętrznych, w tym serca.

5.1. Dane kliniczne

Masa ciała u chorych na akromegalię była na granicy nadwagi i otyłości I stopnia. Masa ciała oraz wzrost u tych pacjentów były wyższe niż u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, czy ze stenozą aortalną. Jednak istotna statystycznie różnica istniała tylko pomiędzy masą ciała chorych na akromegalię a pacjentami ze stenozą zastawki aortalnej. BMI i BSA były również najwyższe w grupie chorych na akromegalię i istotnie statystycznie wyższe niż w grupie chorych ze stenozą aortalną. U pacjentów z akromegalią w przebiegu choroby dochodzi do zwiększenia masy komórek oraz zwiększenia całkowitej zawartości wody w organizmie. Jest to pochodną retencji wody, głównie w mięśniach szkieletowych oraz w organach trzewnych, jak i zwiększenia objętości komórek tkanki tłuszczowej wtórnie do antydiuretycznego oraz anabolicznego działania hormonu wzrostu [1, 102]. W obrazie zewnętrznym pacjentów z akromegalią prawie zawsze dochodzi do powiększenia rąk i stóp oraz przerostu tkanek miękkich. Konsekwencją jest zwiększenie masy ciała oraz względnych parametrów takich jak BMI i BSA. Czterech pacjentów z grupy AKRO miało wzrost bliski 200 cm. Średnie stężenie IGF-1 i wyjściowe stężenie GH było u wszystkich pacjentów z rozpoznaną akromegalią powyżej górnej granicy normy przewidzianej dla wieku i płci. Istotnie statystycznie najniższe ciśnienie tętnicze było u chorych na stenozę aortalną. Dane kliniczne charakteryzujące badaną grupę pacjentów z akromegalią były zbliżone do podawanych przez innych autorów [103, 104].

Nadciśnienie tętnicze u chorych na akromegalię występuje, zgodnie z literaturą, od 20% do 50% chorych [8]. Spowodowane jest prawdopodobnie zwiększoną objętością osocza, mniejszym stężeniem przedsionkowego peptydu natriuretycznego oraz z insulinoopornością. W badanej przez mnie grupie u 22 chorych (tj. 50%) rozpoznano nadciśnienie tętnicze. Wartości ciśnienia tętniczego krwi, zarówno skurczowego jak i rozkurczowego, u chorych na akromegalię ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym były nieistotnie statystycznie wyższe niż u pacjentów z akromegalią ale bez nadciśnienia. Przy podziale chorych na akromegalię na podgrupy zależne od współwystępowania lub nie nadciśnienia tętniczego nie obserwowałem istotnych statystycznie różnic w jakimkolwiek parametrze klinicznym lub echokardiograficznym. Może to sugerować, że wpływ obciążenia ciśnieniowego (*pressure overload*) w przebiegu nadciśnienia tętniczego jest maskowany przez bezpośredni anaboliczny efekt podwyższonego poziomu hormonów na mięsień lewej komory. Istotnych różnic w ciśnieniu krwi oraz akcji serca w grupie AKRO w zależności od płci nie obserwowano. Dane w literaturze, co do wpływu nadciśnienia tętniczego na przerost mięśnia lewej komory u chorych na akromegalię, są rozbieżne [1, 27, 105]. Spośród badanych trzech grup istotnie statystycznie najniższe ciśnienie tętnicze było rejestrowane u chorych ze stenozą aortalną. Nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy średnimi wartościami ciśnienia tętniczego pomiędzy chorymi na akromegalię a pacjentami z nadciśnieniem tętniczym.

5.2. Badanie echokardiograficzne

5.2.1. Podstawowe pomiary echokardiograficzne

U chorych na akromegalię, w porównaniu do zdrowych ochotników, istotnie statystycznie grubsza była przegroda międzykomorowa i ściana tylna przy nieróżniących się istotnie statystycznie wymiarach jamy lewej komory. Jest to zgodne z wynikami uzyskanymi przez innych badaczy [3]. Za podłoże takich zmian podaje się względne zwiększenie średnicy kardiomiocytów w wyniku równoległego względem osi komórki gromadzenia się nowych kompleksów białek kurczliwych [3, 5]. Grubości przegrody międzykomorowej i ściany tylnej u chorych na akromegalię nie różniły się istotnie od wymiarów uzyskanych u chorych na nadciśnienie tętnicze, jednak były istotnie mniejsze niż u chorych ze stenozą zastawki aortalnej. Grubość przegrody międzykomorowej i ściany tylnej lewej komory nie różniła się również u chorych na akromegalię pomiędzy podgrupami w zależności od obecności lub nie nadciśnienia tętniczego. Wymiary skurczowe i rozkurczowe jamy lewej komory nie różniły się istotnie pomiędzy wszystkimi analizowanymi grupami pacjentów.

Chorzy z akromegalią mieli istotnie szerszą część wstępującą aorty w porównaniu do zdrowych ochotników a istotnie statystycznie węższą niż chorzy na stenozę zastawki aortalnej. Wymiary aorty nie różniły się istotnie pomiędzy chorymi na akromegalię a pacjentami z nadciśnieniem tętniczym. Obecność nadciśnienia tętniczego nie przyczyniała się również do większego poszerzenia aorty wstępującej u chorych na akromegalię. Te obserwacje znajdują potwierdzenie w dostępnej literaturze. Van der Klaauw i wsp. wysunęli hipotezę, że patomechanizm poszerzenia aorty jest związany z wpływem GH na zwiększoną ekspresję metaloproteinaz w przestrzeni pozakomórkowej, co wpływa na zmianę utkania tkanki i w konsekwencji ją osłabia [106]. Tę tezę w mojej pracy może potwierdzić istotna statystycznie korelacja pomiędzy poziomem GH a szerokością aorty wstępującej. U siedmiu chorych (tj. 16%) szerokość aorty wstępującej przekroczyła 40 mm (zakres od 42 do 49 mm). Podobne zmiany histologiczne, jak w ścianie aorty pacjentów z akromegalią, zostały wykryte w śluzakowato zmienionych zastawkach operowanych u chorych na akromegalię oraz u chorych z zespołem Marfana [107].

5.2.2. Przerost i przebudowa mięśnia lewej komory

Najczęstszym powikłaniem akromegalii ze strony układu sercowo-naczyniowego jest przerost mięśnia lewej komory (LVH). Na wstępie warto nadmienić, że brak jest zgody pomiędzy ekspertami, co do najlepszego sposobu oceny przerostu mięśnia lewej komory. Powszechnie w pracach naukowych stosuje się indeksowanie wyliczonej masy lewej komory do powierzchni ciała (LVMI). Może to jednak zaniżać końcową wartość tego wskaźnika u osób otyłych i jest narażone na zmiany tego indeksowanego parametru wraz ze zmianą masy ciała pacjentów w czasie. W grupie pacjentów z nadwagą lub otyłością oraz u dzieci zaleca się stosowanie indeksowania LVM do wzrostu podniesionego do 2,7 potęgi ($LVM/height^{2.7}$) [30, 87, 88]. W badanej grupie pacjentów średni BMI był na granicy nadwagi i otyłości. Dodatkowo w swojej pracy G. Vitale przeprowadzonej na grupie 97 pacjentów z aktywną akromegalią zasugerował, iż zastosowanie w przypadku tej jednostki chorobowej LVM indeksowanego tylko BSA istotnie zaniża

odsetek chorych z LVH i korzystniejsze jest zastosowanie indeksowania LVM wzrostem podniesionym do 2,7 potęgi. Również wartości $LVM/height^{2,7}$ lepiej korelowały z przerostem ocenianym za pomocą rezonansu magnetycznego [6]. W pracach klasycznych Devereux pojawiają się różne wartości LVMI, po przekroczeniu których mamy prawo rozpoznawać przerost mięśnia lewej komory (tabela 52). Do swojej pracy przyjąłem punkty odcięcia LVMI, które są powszechnie używane w dużych badaniach klinicznych, między innymi w *The Preserve Trial* czy *The Life Study*. [90] Zbliżone, choć nieco mniejsze wartości są rekomendowane do obliczania przerostu mięśnia lewej komory jak i podziału na typy przebudowy LK w wytycznych Sekcji Echokardiografii Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego.

Tabela 53. Graniczne wartości LVMI w zależności od autorów
 Table 53. The limit values of LVMI according to authors

Publikacje	Wartość LVMI
Devereux RB, JACC 1984 [55]	110 g/m ² dla kobiet 134 g/m ² dla mężczyzn
Levy D, <i>The Framingham Heart Study</i> , Am J Cardiol, 1987 [30]	102 g/m ² dla kobiet 143 g/m ² dla mężczyzn
Agabiti-Rosei, Blood Pressure 2001 [17]	125 g/m ² dla kobiet 125 g/m ² dla mężczyzn
Devereux RB, Am J Cardiol, 1996 [51]	104 g/m ² dla kobiet
Palmieri V, JACC 1999 <i>The Preserve Study</i> [90]	116 g/m ² dla mężczyzn
<i>Recommendation for chamber quantification</i> , J Am Soc Echocardiogr [82] ; Eur J Echocardiogr [81]	95 g/m ² dla kobiet 115 g/m ² dla mężczyzn

Również dla LVM indeksowanego wzrostem podniesionym do 2,7 potęgi występują dwie granice po przekroczeniu których rozpoznajemy przerost mięśnia lewej komory. Pierwsza, dla obu płci identyczna - $LVM/height^{2,7} \geq 51 \text{ g/m}^{2,7}$ a druga, którą zastosowałem w powyższej pracy i częściej stosowana w piśmiennictwie, zaproponowana przez de Simone - $LVM/height^{2,7} \geq 49,2 \text{ g/m}^{2,7}$ dla mężczyzn oraz $\geq 46,7 \text{ g/m}^{2,7}$ dla kobiet [91].

Badacze z Neapolu (A. Colao i wsp.) przebadali ponad 200 pacjentów z czynną akromegalią stwierdzając częstość występowania LVH ok. 60% oraz oszacowali, że masa lewej komory indeksowana przez BSA u chorych z akromegalią jest średnio o ok. 30% większa niż u zdrowych ochotników [1, 3]. W jednym z badań, gdzie LVH oceniano za pomocą MRI, częstość LVH u chorych na akromegalię szacowano na ok. 70% [27]. Interesujące jest, że LVH pojawia się tak samo często u chorych na akromegalię z współtowarzyszącym nadciśnieniem tętniczym, jak i bez nadciśnienia tętniczego. W innych publikacjach analizujących chorych na akromegalię, częstość LVH mieści się w szerokim zakresie od 20% aż do ponad 70% i jest zależna od zastosowanej metody obliczeniowej oraz charakterystyki klinicznej chorych - częstość LVH wzrasta z czasem

trwania choroby oraz wiekiem [5]. W badanej przez mnie grupie chorych w porównaniu do zdrowej populacji LVM była o 44% wyższa, LVMI o 32% a $LVM/height^{2.7}$ o 34%. Kobiety miały istotnie statystycznie mniejszą LVM oraz LVMI, ale masa komory indeksowana samym wzrostem podniesionym do 2,7 potęgi oraz RWT nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy płciami. Nie było istotnych statystycznie różnic w częstości występowania przerostu lub przebudowy mięśnia lewej komory w zależności od płci, choć istniała wyraźna tendencja do częstszego występowania przerostu LK u mężczyzn. Jest to zgodne z wynikami podawanymi przez Colao i wsp. na podstawie analizy jednego z najliczniejszych badań obejmującego 200 chorych z aktywną formą akromegalii [1]. W badanej przez mnie grupie chorych na akromegalię odsetek pacjentów z przerostem LK ocenianym za pomocą LVMI wynosił 41% a wzrósł do 66% gdy był oceniany za pomocą $LVM/height^{2.7}$. Również w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym odsetek chorych z LVH ocenianym za pomocą LVMI wzrósł z 29% (13 chorych) do 43% (19 chorych). Takiej tendencji nie było u chorych ze stenozą aortalną – jedynie 6% wzrost ilości chorych z LVH ocenianym za pomocą $LVM/height^{2.7}$ w porównaniu do analizy LVMI. Warto nadmienić, że masa ciała, BMI oraz BSA były u chorych ze stenozą zastawki aortalnej istotnie statystycznie niższe niż u chorych na akromegalię. Zależności te miały wpływ na analizę porównawczą parametrów przerostu mięśnia lewej komory, gdzie RWT, LVMI oraz $LVM/height^{2.7}$ były istotnie statystycznie wyższe w grupie chorych z AS, a sama LVM nie różniła się istotnie pomiędzy grupami chorych na akromegalię oraz na stenozę aortalną. Częstości występowania przerostu LK ocenianego za pomocą $LVM/height^{2.7}$ nie różniły się istotnie pomiędzy chorymi na akromegalię i stenozę aortalną. Powyższe wyniki sugerują, że nie tylko mechanizm sprawczy LVH ale również jego intensywność determinuje stopień odpowiedzi mięśnia lewej komory prowadzący do jego przerostu. Również częstości występowania jakiegokolwiek formy przebudowy mięśnia lewej komory ocenianej na podstawie wartości LVMI i RWT nie różniły się pomiędzy badanymi grupami. Uwagę jedynie zwraca fakt, iż zarówno u chorych na akromegalię jak i na nadciśnienie tętnicze dominuje przebudowa koncentryczna, a u pacjentów ze stenozą aortalną bardziej zaawansowana forma przebudowy jaką jest koncentryczny przerost lewej komory. Można wyciągnąć wniosek, iż anaboliczne, bezpośrednie i pośrednie działanie GH i IGF-1, stymuluje odpowiedź mięśnia lewej komory podobną do umiarkowanego przeciążenia ciśnieniowego, takiego jakie ma miejsce w nadciśnieniu tętniczym. Trzeba zauważyć, iż wszyscy chorzy z nadciśnieniem tętniczym w grupie kontrolnej byli leczeni farmakologicznie oraz nie były to formy złośliwe nadciśnienia tętniczego.

5.2.3. *Funkcja skurczowa mięśnia lewej komory*

Frakcja wyrzutowa lewej komory oraz endokardialna frakcja skracania u chorych na akromegalię mieściła się w prawidłowym przedziale i nie różniła się istotnie pomiędzy badanymi grupami. W początkowym okresie akromegalii wartości tradycyjnych parametrów echokardiograficznych funkcji skurczowej mogą nawet ulec wzrostowi [14, 108]. Może to być wynikiem tego, iż w pierwszym etapie działania anabolicznego GH i IGF-1 na serce dochodzi do przerostu miokardiocytów w wyniku odkładania się białek odpowiedzialnych za kurczliwość, a dopiero w następnym etapie dochodzi do włóknienia podścieliska [101]. Warto nadmienić, że często u chorych na akromegalię opisywany

jest zespół hiperkinetyczny. W innych opracowaniach badających jedynie wpływ akromegalii na funkcję skurczową lewej komory, ocenianej nie tylko za pomocą echokardiografii, ale również za pomocą wentrykulografii izotopowej oraz rezonansu magnetycznego, pomiary frakcji wyrzutowej lewej komory były również w zakresie normy [27, 109]. Wartości EF lewej komory uzyskane przez Cuocolo i wsp. mieściły się w zakresie 61-65%. Autor ten nie wykazał odchyleń w zakresie innych parametrów funkcji skurczowej u chorych na akromegalię w porównaniu do zdrowych ochotników [110]. Fazio i wsp. ocenili średnią EF u chorych na akromegalię na poziomie $61 (\pm 11)\%$, jednak aż u 73% swoich pacjentów nie obserwowali poprawy parametrów frakcji skurczowej podczas wysiłku [109]. Może to sugerować, iż kolejnym etapem rozwoju kardiomiopatii związanej z akromegalią są zmiany jakościowe mięśnia sercowego pozbawiające go rezerw kurczliwości. Powyżsi autorzy nie wykazali wpływu ciśnienia tętniczego na parametry funkcji skurczowej u pacjentów z akromegalią, co znajduje również potwierdzenie w prezentowanych przeze mnie wynikach. W zbiorczym opracowaniu Colao i wsp. podsumowali, iż ok. 78% pacjentów w różnych fazach zaawansowania akromegalii, ma spoczynkową frakcję wyrzutową lewej komory w granicach normy [1, 3].

Przerost mięśnia lewej komory ma wpływ na właściwości kurczliwe mięśnia lewej komory. Tradycyjnie oszacowana endokardialna frakcja skracania oraz frakcja wyrzutowa lewej komory u pacjentów nawet z dużym przerostem LK jest często prawidłowa a czasem nawet podwyższona. Z drugiej strony należy pamiętać o prognostycznie niekorzystnym znaczeniu przerostu lewej komory. Powyższy paradoks może być tłumaczony faktem, iż „wewnętrzna” warstwa mięśnia lewej komory (endokardialna) wykazuje większy ruch radialny (dośrodkowy) niż warstwa położona bardziej zewnętrznie, szczególnie w przerośniętym mięśniu. Jest to wynikiem złożonej interakcji różnego przebiegu włókien mięśniowych i pochodną składowych podłużnego skracania oraz poprzecznego grubienia włókien. Pomimo, że pojedynczy sarkomer skraca się średnio o 15% to w wyniku powyższych interakcji skurczowe skracanie na poziomie endokardium może wynosić nawet 40% [97]. W konsekwencji może to prowadzić do przeszacowania frakcji wyrzutowej pomimo dowodów na uszkodzenie funkcji skurczowej mięśnia lewej komory ocenianej za pomocą *taggingu* w rezonansie magnetycznym [85]. Tak więc, analiza funkcji skurczowej mięśnia lewej komory powinna być uzależniona od relatywnej grubości mięśnia lewej komory (RWT). Przy podwyższeniu tego wskaźnika nie należy opierać się jedynie na parametrach funkcji skurczowej ocenianych na podstawie przemieszczenia endokardium. W prezentowanych przeze mnie wynikach znajduje to odzwierciedlenie w grupie chorych na stenozę aortalną, u których obserwowano największy przerost mięśnia LK, istotnie statystycznie najwyższą wartość EF oraz istotnie statystycznie najniższy mwFS. Dlatego w wielu publikacjach rekomenduje się do oceny funkcji skurczowej u chorych z LVH wyliczanie mwFS zamiast endokardialnych parametrów [77]. Dodatkowo De Simone i Devereux wykazali, że mwFS jest niezależnym predykatorem chorób układu sercowo-naczyniowego lub zgonu, szczególnie u chorych z przerostem mięśnia lewej komory [83, 97, 111]. W badanej przeze mnie grupie chorych na akromegalię pomimo istotnie statystycznie większej frakcji wyrzutowej i mniejszych objętości lewej komory u kobiet w porównaniu do mężczyzn, mwFS oraz cEES nie różniły się pomiędzy płciami. We wszystkich trzech analizowanych jednostkach chorobowych powodujących przerost mięśnia lewej komory, średnia wartość mwFS była poniżej normy (tj. $<18\%$) pomimo prawidłowych wartości frakcji wyrzutowej lewej komory oraz endokardialnej frakcji skracania. U chorych na akromegalię, wartość mwFS była nieistotnie niższa w porównaniu do pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, a istotnie

statystycznie wyższa niż u chorych ze stenozą aortalną. Z patofizjologicznego punktu widzenia należy pamiętać, iż przy przeroście mięśnia lewej komory wymagane jest mniejsze śródściennie skracanie włókien mięśniowych, aby uzyskać ten sam całkowity przyrost grubości ściany oraz pełny zakres ruchu endokardium. Z tych względów opis funkcji skurczowej mięśnia LK parametrami będącymi pochodnymi ruchu endokardium (FS i EF) u tych pacjentów odzwierciedla jedynie opróżnianie jamy lewej komory. Zostało udowodnione, że spadek mwFS i towarzyszący wzrost cESS są powiązane ze zmianami strukturalnymi zachodzącymi w mięśniu sercowym [77]. Ostatnie badania wykorzystujące *tagging* w rezonansie magnetycznym wykazały, iż istnieje gradient kurczliwości od epicardium do endokardium, powodujący amplifikację skurczu włókien najbliższych jamie lewej komory [85, 111]. W miarę rozwoju nowych technik echokardiograficznych, szczególnie oceny funkcji LK w osi długiej oraz rotacji i skrętu mięśnia LK opartych na technice śledzenia markerów akustycznych (*speckle tracking*), wydaje się ciekawym zastosowanie ich w ocenie funkcji mięśnia LK u chorych na akromegalię.

W modelach *in vitro* wykazano, że w kardiomiocytach pod wpływem przeciążenia dochodzi do aktywacji mechanoreceptorów, a następnie wzrasta produkcja i gromadzenie białek kurczliwych [113]. W badanej przeze mnie grupie chorych na akromegalię naprężenie końcowo-skurczowe ścian lewej komory (cEES) było najniższe – nieistotnie niższe niż u chorych na nadciśnienie tętnicze, a istotnie statystycznie niższe niż u chorych z AS. Dodatkowo wykazałem, że cESS znamienne statystycznie koreluje z parametrami przerostu oraz geometrii lewej komory takimi jak RWT, LVM, LVMI oraz $LVM/height^{2.7}$. Może to świadczyć o tym, że pomiar właśnie tego parametru najbardziej oddaje nasilenie przeciążenia mięśnia lewej komory powodującego przerost mięśnia lewej komory. Okrężne naprężenie końcowo-skurczowe ścian lewej komory (cESS) istotnie wpływa na całkowitą funkcję mięśnia lewej komory i jest miarą obciążenia następczego, które ogranicza skracanie włókien mięśniowych pod koniec skurczu mięśnia lewej komory. cESS jest pochodną interakcji obwodowych warunków hemodynamicznych, ciśnienia w jamie lewej komory oraz jej wymiarów i grubości mięśnia lewej komory. Należy jednak podkreślić, że końcowy efekt działania podwyższonego naprężenia końcowo-skurczowego na ściany mięśnia lewej komory musi uwzględniać zarówno czynniki zewnętrzne jak i wewnętrzne działające na miokardium. Może to tłumaczyć obserwację, że w grupie chorych na akromegalię, pomimo niższego cESS, wszystkie parametry echokardiograficzne świadczące o przeroście mięśnia LK (LVM, LVMI oraz $LVM/height^{2.7}$) były wyższe niż u chorych na nadciśnienie tętnicze.

5.2.4. Funkcja rozkurczowa mięśnia lewej komory

Najwcześniejszą zmianą towarzyszącą kardiomiopatii w przebiegu akromegalii jest upośledzenie napełniania mięśnia lewej komory [2]. Zaburzenia funkcji rozkurczowej są związane z wystąpieniem przerostu mięśnia lewej komory i spadku właściwości elastycznych przerośniętych miokardiocytów. W dalszym etapie nieleczonej akromegalii dochodzi do bardziej zaawansowanych form dysfunkcji rozkurczowej LK mogących być konsekwencją włóknienia podścieliska. Przez długi czas uszkodzeniu funkcji rozkurczowej nie towarzyszą objawy kliniczne ani pogorszenie innych parametrów funkcji LK np. dysfunkcja skurczowa. Wykazano, że po zastosowaniu leczenia normalizującego

poziomy stężenia HG i IGF-1, najszybciej oraz w największym odsetku chorych ulega poprawie właśnie funkcja rozkurczowa lewej komory [14, 114, 115].

Aż 73% chorych w badanej przeze mnie grupie miało dysfunkcję rozkurczową mięśnia lewej komory. W największej jak dotąd grupie chorych analizującej zmiany w układzie krążenia, u chorych na akromegalię Colao wykazała, że odsetek chorych z dysfunkcją rozkurczową LK był niższy i wynosił 42% [3]. Warto jednak nadmienić, iż oceniając funkcję rozkurczową LK opierała się ona jedynie na stosunku fal wczesnego i późnego napełniania lewej komory ($E/A < 1$), co najpewniej niedoszacowywało chorych z profilem pseudonormalnym czy restrykcyjnym. Większość chorych na akromegalię (52%) miała głównie łagodną postać dysfunkcji rozkurczowej. Porównanie wartości parametrów funkcji rozkurczowej pomiędzy płciami sugerowało występowanie bardziej zaawansowanego upośledzenia relaksacji lewej komory u kobiet, jednak częstość jakiegokolwiek dysfunkcji rozkurczowej LK nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy płciami. W analizie porównawczej częstości występowania jakiegokolwiek formy dysfunkcji rozkurczowej LK, a częstością występowania przerostu LK czy jakiegokolwiek formy przebudowy LK wykazałem, że u chorych na akromegalię istotnie statystycznie rzadziej niż dysfunkcja rozkurczowa LK występuje jedynie przerost LK oceniany na podstawie indeksowania LVM przez BSA. Powyższej zależności nie obserwowałem przy indeksowaniu LVM wzrostem podniesionym do 2,7 potęgi. Może to być kolejny dowód na to, że LVM indeksowany BSA nie doszacowuje ilości chorych z przerostem mięśnia lewej komory.

Przy porównaniu parametrów funkcji rozkurczowej uzyskanych u pacjentów we wszystkich trzech analizowanych grupach tj. AKRO, AH i AS, uwagę zwraca brak istotnych różnic w wartościach stosunku fal E/A pomiędzy tymi grupami. Warto jednak zauważyć, iż czas deceleracji fali E ulegał wydłużeniu począwszy od chorych na nadciśnieniu tętnicze poprzez pacjentów z akromegalią, a na chorych ze stenozą zastawki aortalnej kończąc. Odwrotna zależność była obserwowana przy analizie czasu IVR oraz stosunku E/e – najwyższe wartości były u chorych z nadciśnieniem tętniczym, pośrednie u pacjentów z akromegalią, a najniższe u pacjentów ze stenożą aortalną. Trudno na podstawie analizy pojedynczego parametru dopplerowskiego dokonywać oceny zaawansowania dysfunkcji rozkurczowej LK. Dopiero analiza łączna wszystkich parametrów funkcji rozkurczowej wykazała, iż częstość wystąpienia jakiegokolwiek dysfunkcji rozkurczowej LK nie różni się istotnie pomiędzy grupami AKRO, AH i AS. W analizie szczegółowej, przy podziale na różne stopnie zaawansowania dysfunkcji rozkurczowej, również nie było istotnych statystycznie różnic i u ponad połowy chorych (55%) dominowała łagodna dysfunkcja rozkurczowa mięśnia LK.

5.2.5. Analiza poziomu hormonu wzrostu oraz IGF-1

Hormon wzrostu GH jak i IGF-1 pełnią ważną rolę w rozwoju układu krążenia jak i są modulatorami struktury i funkcji serca u dorosłych. W żadnej dostępnej pracy nie wykazano korelacji pomiędzy wysokością stężenia pojedynczego pomiaru hormonu wzrostu GH czy IGF-1, a stopniem zaawansowania przerostu, przebudowy czy dysfunkcji rozkurczowej mięśnia lewej komory. Wykazywano natomiast związek pomiędzy czasem trwania aktywnej akromegalii a zmianami zachodzącymi w mięśniu lewej komory [1, 8, 116]. Należy jednak podkreślić, że czas trwania aktywnej formy akromegalii

jest trudny do oszacowania z powodu niejednoznaczności, co do początku zachorowania. W powyższej pracy wykazałem istotną dodatnią korelację pomiędzy wyjściowym (bez testów prowokacji) stężeniem GH a przerostem mięśnia lewej komory wyrażonym za pomocą LVMI jak i LVM/height^{2,7}. Natomiast średnie wartości IGF-1 i GH nie różniły się w grupach powstałych w zależności od wystąpienia przerostu, jakiegokolwiek przebudowy lewej komory czy obecności lub nie dysfunkcji rozkurczowej. Warto jednak nadmienić, że istniała wyraźna tendencja do wyższych wartości poziomu hormonów w grupie chorych z przerostem mięśnia lewej komory w porównaniu do chorych bez przerostu LK (zarówno ocenianym LVMI oraz LVM/height^{2,7}). Co więcej, w badanej grupie chorych z akromegalią poziom stężenia IGF-1 korelował istotnie z wielkością rozkurczową lewej komory oraz była wyraźna tendencja do wzrostu poziomu stężenia tego hormonu w miarę zaawansowania typów przebudowy LK. Może to pośrednio oznaczać, iż wyższy poziom hormonu prowadził do wyczerpania się mechanizmów adaptacyjnych i przejścia przebudowy i przerostu koncentrycznego w bardziej zaawansowaną formę przerostu ekscentrycznego. Powyższą tezę może wzmocnić obserwacja, iż u chorych z bardziej zaawansowaną formą dysfunkcji rozkurczowej, jako konsekwencją podwyższonego ciśnienia napełniania lewej komory w przebiegu zmniejszonej podatności ścian LK, poziom IGF-1 jest istotnie statystycznie najwyższy. Kolejną ważną obserwacją jest istotna statystycznie dodatnia korelacja pomiędzy poziomem IGF-1 a wartością mwFS. Zależność tą można tłumaczyć opisanymi przez innych autorów obserwacjami, iż największe stężenie samego IGF-1, potwierdzone metodami immunoreaktywności, jak i receptorów oraz RNA informacyjnego dla IGF-1, jest właśnie w warstwie środkowej włókien mięśniowych, na którą działają największe napięcia [5]. W konsekwencji, w tej warstwie mięśnia LK dochodzi do najsilniejszej stymulacji przerostu i równoległego odkładania się białek kurczliwych, co może skutkować poprawą funkcji skurczowej, przynajmniej w początkowym okresie choroby. Brak korelacji cESS z poziomem GH i IGF-1 może być spowodowany tym, iż nie tylko w wyniku aktywności samego gruczolaka, ale również w odpowiedzi na przeciążenie ciśnieniowe lewej komory dochodzi do zwiększenia stężenia IGF-1 oraz ekspresji receptorów dla tego hormonu, co udowodniono w pracach eksperymentalnych na szczurach [101]. Istnieją doniesienia o większej korelacji poziomu stężenia IGF-1 niż stężenia GH z wynikami echokardiograficznymi, co jest tłumaczone faktem, iż działanie hormonu wzrostu pośrednio odbywa się poprzez stymulację wątroby do wydzielania IGF-1 oraz IGF-1 ma dłuższy półokres trwania [3]. Nie obserwowałem takiej zależności, co więcej, to GH korelował w mojej pracy z parametrami przerostu mięśnia lewej komory oraz wymiarami skurczowymi LK. Ważną obserwacją jest również fakt dodatniej istotnej korelacji hormonu wzrostu z wartościami CVIBS. Powyższe wyniki mogą świadczyć o większej roli wpływu GH na przerost i obrzęk samych kardiomiocytów. Należy jednak pamiętać, że działanie obu hormonów na funkcję i wielkość kardiomiocytów, jak i ich podścielisko, jest koherentne i dopełniające się. Nasilenie wpływu obu hormonów na budowę i funkcję mięśnia sercowego może być również zależne od zaawansowania choroby jak i jej długości trwania w postaci nieleczzonej.

5.3. Analiza IBS

5.3.1. Grupa chorych na akromegalię

Zawartość kolagenu w mięśniu sercowym, orientacja włókien, stopień przepływu krwi oraz zawartość wody są biologicznymi determinantami wpływającymi na akustyczne właściwości mięśnia lewej komory zmieniającymi jego zdolność do rozpraszania ultradźwięków [67, 76, 117, 118]. Istnieją prace analizujące przydatność ultradźwiękowej charakterystyki tkanek za pomocą parametrów opisujących zmienność w cyklu serca powracających ech rozproszonych (CVIBS) u pacjentów z chorobą wieńcową, po przebytym zawale mięśnia sercowego, u chorych z nadciśnieniem tętniczym czy z różnego typu kardiomiopatiami [70, 71, 75, 119]. Opublikowano również prace analizujące właściwości akustyczne miokardium u osób otyłych, u osób leczonych antracyklinami czy po przebytym przeszczepieniu serca [70, 71, 75, 119-121]. We wcześniejszych opublikowanych pracach analizowałem wpływ hemodializy na zmienność IBS u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek oraz zastosowanie IBS do przewidywania cofania się remodelingu (*reverse remodeling*) lewej komory po operacji wymiany zastawki aortalnej z powodu izolowanej stenozы [67, 74]. Niewiele jest jednak danych na temat analizy parametrów IBS u pacjentów z kardiomiopatiami endokrynnymi. Zgodnie z moją wiedzą istnieją jedynie trzy prace opisujące ultradźwiękową charakterystykę mięśnia lewej komory u pacjentów z akromegalią oraz jedna analizująca IBS u chorych z niedoborem GH [27, 103, 114, 122].

W badanej przeze mnie grupie chorych na akromegalię, cykliczna skurczowo-rozkurczowa zmienność powracających ech rozproszonych (CVIBS) była w granicach normy (> 6 dB) ale jednak istotnie niższa niż w grupie kontrolnej zdrowych ochotników dopasowanej wiekiem i płcią. Jedyne dostępne wartości CVIBS u chorych na akromegalię zostały oszacowane przez Bogazzi i wsp. po analizie 22 pacjentów [103]. W porównaniu do tych wartości, uzyskane przeze mnie średnie wartości CVIBS u chorych z aktywną formą akromegalii były wyższe. Różnica ta ulegała zatarciu przy porównaniu wartości CVIBS uzyskanych w mojej grupie chorych do wyników uzyskanych przez Fausto Bogazziego u pacjentów będących już w remisji choroby. Powyższe różnice mogą wynikać z faktu, iż pacjenci badani przez włoski zespół mieli bardziej zaawansowaną formę kardiomiopatii akromegalicznej z wyraźnie bardziej nasilonym przerostem LK oraz niższą frakcją wyrzutową LK. Dodatkowo u tych chorych średnia wartość GH i IGF-1 była wyższa niż w populacji przeze mnie analizowanej. Warto nadmienić, że w przytaczanej pracy średnia wartość CVIBS, nawet u pacjentów w remisji choroby ciągle była istotnie statystycznie niższa niż u zdrowych ochotników.

Nie obserwowałem istotnych statystycznie różnic w wartościach CVIBS, CVIBS_{index} oraz IBS_{ed} przy podziale na podgrupy w zależności od obecności lub nie przebudowy lub przerostu LK. Średnia wartość CVIBS_{mean} była natomiast istotnie statystycznie niższa u chorych z jakąkolwiek formą dysfunkcji rozkurczowej mięśnia LK w porównaniu do chorych z prawidłową funkcją rozkurczową LK. Podobne zależności opisałem we wcześniejszej publikacji w grupie chorych ze stenozą zastawki aortalnej [74]. Dodatkowo istniała ujemna istotna statystycznie korelacja wartości CVIBS z naprężeniem końcowo-skurczowym ścian lewej komory (cESS). Powyższą korelację, jedynie o większej sile, opisałem u pacjentów z ciasną stenozą zastawki aortalnej. Wyniki te mogą świadczyć o tym, że ultradźwiękowa charakterystyka miokardium oceniania za

pomocą CVIBS jest parametrem, który między innymi zależy jest od czynników wpływających na naprężenie ścian lewej komory, którego pośrednim wykładnikiem jest właśnie wartość cESS.

5.3.2. Analiza IBS w połączonej grupie chorych na akromegalię, nadciśnienie tętnicze oraz stenozę zastawki aortalnej

Głównym założeniem przy analizie przydatności parametru CVIBS jest zależność jego wartości od zdolności mięśnia sercowego do skurczu niezależnie od ruchu ścian mięśnia lewej komory. Dodatkowym pomiarem przydatnym w ultradźwiękowej charakterystyce miokardium jest wartość natężenia końcowo-rozkurczowego IBS (IBS_{ed}) [123]. Jest ona stosowana przez badaczy do jakościowej analizy mięśnia lewej komory, dzięki korelacji tego parametru z zawartością tkanki łącznej w mięśniu sercowym, a tym samym nasileniem włóknienia miokardium. Powyższą zależność wykazano w licznych pracach oceniających powiązanie IBS_{ed} ze stopniem włóknienia mięśnia lewej komory ocenianym za pomocą badań biochemicznych (PIP I – stężenie propeptydu prokolagenu I) lub w bezpośredniej ocenie histologicznej bioptatów mięśnia lewej komory [79, 124]. Wartością łączącą pośrednio cechy CVIBS i IBS_{ed} jest parametr CVIBS_{index} [117, 124].

W analizowanych przez mnie grupach CVIBS był najwyższy w grupie zdrowych ochotników oraz u chorych z AH, następnie malał u pacjentów z akromegalią i kolejno ulegał znacznej redukcji u chorych ze stenozą zastawki aortalnej. Również CVIBS_{index} nie różnił się istotnie pomiędzy chorymi na akromegalię i nadciśnienie tętnicze, a był istotnie statystycznie obniżony u chorych ze stenozą aortalną. Warto w tym miejscu zaznaczyć, że u chorych z wadą zastawkową dochodziło do największych zmian w budowie i funkcji mięśnia lewej komory w odpowiedzi na patologiczny stan, jakim jest w tym przypadku przeciążenie ciśnieniowe. Chorzy ci mieli największą średnią masę lewej komory, największy odsetek pacjentów z przerostem mięśnia lewej komory oraz najbardziej zaawansowane formy przebudowy mięśnia lewej komory. Można przyjąć, że CVIBS oraz CVIBS_{index} dobrze korelują z zaawansowaniem zmian patologicznych zachodzących w mięśniu sercowym lewej komory. Należałoby wyciągnąć wniosek, że na podstawie analizy jakościowej zmian właściwości akustycznych zachodzących w mięśniu sercowym w konsekwencji procesów chorobowych, nasilenie zmian w akromegalii można zakwalifikować, jako istotnie mniej zaawansowane niż w stenozie aortalnej oraz podobne, choć nieco bardziej nasilone, jak u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Przy podziale na różne typy przebudowy i zmiany geometrii mięśnia lewej komory, ciekawa obserwacja dotyczy zachowania końcowo-rozkurczowego IBS w analizowanych jednostkach chorobowych. Istotnie statystycznie najniższa wartość tego parametru występuje u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, pośrednia u chorych z akromegalią, a istotnie statystycznie najwyższa jest u chorych ze stenozą zastawki aortalnej. Opierając się na doniesieniach o dobrej dodatniej korelacji natężenia końcowo-rozkurczowego ultradźwiękowej charakterystyki tkanek (IBS_{ed}) z parametrami włóknienia miokardium, można przyjąć, iż zmiany dotyczące podścieliska u pacjentów z aktywną formą akromegalii są bardziej zaawansowane niż u chorych z nadciśnieniem tętniczym, ale nie aż tak dalece zaawansowane jak u chorych ze stenozą zastawki aortalnej [125]. Warto zauważyć, że w badaniach autopsyjnych pacjentów z akromegalią stwierdza się włóknienie miokardium o różnym stopniu nasilenia u ok. 50%

pacjentów [126]. Wspominany wcześniej Fausto Bogazzi w jednej ze swoich prac, co prawda przeprowadzonej tylko na 14 pacjentach z aktywną formą akromegalii, wykonał badanie MRI mięśnia sercowego celem oceny pośrednich cech zaawansowania włóknienia mięśnia lewej komory. Wykazał on zmiany mogące świadczyć o włóknieniu mięśnia lewej komory tylko u niewielkiego odsetka chorych [27]. Ocena zaawansowania włóknienia odgrywa kluczową rolę w ocenie prognozowania powikłań i postępu choroby. Jest to o tyle ważne, że przerost mięśnia lewej komory jest z założenia w pewnym stopniu odwracalny i może ulec zmniejszeniu po zaprzestaniu działania czynnika sprawczego. Między innymi wykazałem we wcześniej publikowanej pracy regresję przerostu mięśnia lewej komory o 23 % po operacji wymiany zastawki z powodu izolowanej stenozy zastawki aortalnej [74]. Również w innych publikacjach wykazano redukcję LVH u chorych na akromegalię po zastosowaniu leczenia farmakologicznego lub operacyjnego [14, 127]. Zwłóknienie tkanek jest natomiast nieodwracalnym procesem. Brak zgodności pomiędzy częstością występowania włóknienia stwierdzanego za pomocą analizy histologicznej biopsatów miokardium a obrazowaniem w rezonansie magnetycznym może wynikać z faktu, iż w mniej zaawansowanych formach akromegalii, heterogenne i ogniskowe włóknienie może być poniżej zdolności detekcji badania obrazowego mięśnia sercowego rezonansem magnetycznym. Z drugiej strony jednak, zmiany te mogą być już na tyle istotne, aby powodować zmiany w ultradźwiękowych właściwościach mięśnia lewej komory zaburzające rozpraszanie fal ultradźwiękowych, co znajduje potwierdzenie we wzroście wartości natężenia końcowo-rozkurczowego IBS. Powyższe dane mogą dodatkowo potwierdzać patofizjologiczne założenie, że do nasilonego włóknienia w mięśniu chorych na akromegalię dochodzi przeważnie w długo trwającej aktywnej chorobie, czyli w pełnoobjawowej kardiomiopatii akromegalicznej. Dodatkowo relatywnie większy wzrost natężenia IBSed niż spadek CVIBS czy CVIBS_{index} u chorych na akromegalię w porównaniu do chorych na nadciśnienie tętnicze, ponownie może wskazywać na nieco bardziej nasilone zaawansowanie zmian zachodzących w mięśniu LK u chorych na akromegalię niż u pacjentów z izolowanym nadciśnieniem tętniczym. Warto nadmienić, że w akromegalii dochodzi do nieproporcjonalnie większego przerostu miokardiocytów w wyniku anabolicznego działania hormonów wzrostu niż odkładania się kolagenu w przestrzeni pozakomórkowej. Dlatego też, łączna analiza wszystkich parametrów ultradźwiękowej charakterystyki tkankowej daje bardziej kompleksowy wgląd w jakość i funkcję miokardium. Kolejną przesłanką za obecnością nienasilonego włóknienia może być pośrednio fakt, że przy prawidłowych parametrach funkcji skurczowej, obserwowano jednak dość duży odsetek dysfunkcji rozkurczowej w badanej grupie chorych na akromegalię. Istotna w tych rozważaniach wydaje się ujemna korelacja CVIBS i CVIBS_{index} z parametrami przerostu i przebudowy LK w połączonej grupie wszystkich chorych z AKRO, AH i AS oraz tendencja do wzrostu natężenia IBSed wraz ze zwiększaniem się masy LK. Należy wspomnieć także, iż parametry CVIBS i CVIBS_{index} były istotnie niższe u chorych z przerostem i z przebudową mięśnia LK w porównaniu do chorych z prawidłową masą i geometrią mięśnia lewej komory.

Ważną obserwacją jest istotna statystycznie korelacja parametrów IBS z wykładnikami funkcji skurczowej – frakcją skracania włókien środkowych (mwFS) oraz określonym naprężeniem końcowo-skurczowym ścian lewej komory (cESS). Zależność ta obserwowana była w grupie chorych z akromegalią oraz u pacjentów ze stenozą aortalną. Podobne zależności opisał DiBello i wsp. u chorych na nadciśnienie tętnicze [76]. Logicznym, więc jest, że powyższe korelacje obserwowałem w połączonej grupie wszyst-

kich analizowanych pacjentów z akromegalią, nadciśnieniem tętniczym oraz stenozą aortalną. Parametry ultradźwiękowej charakterystyki miokardium powiązane z funkcją skurczową mięśnia lewej komory dodatnio korelowały z mwFS - im wyższa frakcja skracania włókien środkowych, tym wyższe natężenie CVIBS oraz CVIBS_{index}. Z kolei im wyższe naprężenie końcowo-skurczowe ścian lewej komory tym niższa wartość CVIBS i CVIBS_{index}, a wyższe natężenie parametru korelującego z włóknieniem miokardium czyli IBSe_d. Kierunek przedstawionych korelacji ma uzasadnienie w patomechanizmie rozwoju niewydolności serca, gdzie wzrastającemu naprężeniu ścian lewej komory w skurczu towarzyszy spadek zdolności włókien mięśniowych do przeciwdziałania napięciu, a tym samym dochodzi do obniżenia właściwości kurczliwych, głównie włókien środkowych ściany lewej komory. Dodatkowo, w podgrupie chorych z podwyższonym cESS w lewej komorze, wszystkie parametry CVIBS (dla przegrody międzykomorowej, ściany tylnej oraz uśrednione) były istotnie statystycznie niższe w porównaniu z grupą o niepodwyższonym cESS. Tak więc, można przyjąć, iż właściwości akustyczne mięśnia lewej komory niezależnie od etiologii i czynnika sprawczego przerostu mięśnia lewej komory, są pochodną interakcji obwodowych warunków hemodynamicznych, ciśnienia w jamie lewej komory oraz jej wymiarów i grubości. Sam fakt zaistnienia przerostu mięśnia lewej komory, niezależnie od czynnika sprawczego jakim może być przeciążenie ciśnieniowe czy anaboliczne działanie hormonów, w wyniku hipertrofii miokardiocytów oraz zmiany orientacji włókien mięśniowych i utkania kolagenu, wpływa na właściwości akustyczne mięśnia sercowego. W konsekwencji powoduje to zmianę właściwości rozpraszających elementów składowych miokardium [117, 128]. Podsumowując dotychczasowe spostrzeżenia można powiedzieć, że u chorych na akromegalię, nadciśnienie tętnicze oraz stenozę zastawki aortalnej, zmiany natężenia wstecznie rozpraszonych fal ultradźwiękowych (IBS) są wypadkową czynników zewnętrznych działających na miokardium oraz zmian wewnętrznych zachodzących w mięśniu lewej komory.

Należy pamiętać, iż grubość ścian i przegrody międzykomorowej mięśnia lewej komory, jego masa oraz geometria w sposób zintegrowany wpływają na ostateczną funkcję lewej komory. Dlatego też trudno znaleźć jeden parametr echokardiograficzny, który w sposób całościowy opisywałby ten złożony mechanizm. Uważam, że ocena ultradźwiękowych właściwości miokardium poprzez analizę IBS jest ogniwem łączącym parametry opisujące mechanikę skurczu z wpływem czynników zewnętrznych na mięsień sercowy. Tezę tę wspiera obserwowana korelacja i zależności pomiędzy parametrami IBS, a frakcją skracania włókien środkowych mięśnia sercowego oraz wartością końcowo-skurczowego naprężenia ścian lewej komory. Podobne korelacje pomiędzy parametrami IBS a mwFS i cEES wykazał w swojej pracy Di Bello w grupie 70 chorych z nadciśnieniem tętniczym [77]. Ciekawym wnioskiem powyższej pracy może być fakt, że nie tylko rodzaj przeciążenia LK ma znaczenie dla zaawansowania przerostu i zmian geometrii lewej komory, co intensywność jego działania. Zmiany dotyczące mięśnia lewej komory różniły się najistotniej pomiędzy chorymi z nadciśnieniem tętniczym (najmniej nasilone) a chorymi ze stenozą zastawki aortalnej (najsilniej wyrażone) mimo działania takiego samego czynnika sprawczego przerostu pod postacią przeciążenia ciśnieniowego. Pośrednie nasilenie zmian mięśnia lewej komory obserwowałem natomiast u chorych na akromegalię, u których zostały one wywołane anabolicznym działaniem hormonalnym. Spostrzeżenia te dotyczyły również zmian we właściwościach mięśnia lewej komory do rozpraszania fal ultradźwiękowych opisywanych przez parametry IBS (CVIBS, CIBS_{index} oraz IBSe_d). Można pokusić się o stwierdzenie, że właśnie pa-

rametry opisujące ultradźwiękowe właściwości mięśnia lewej komory mogą być czulsze od tradycyjnych metod echokardiograficznych, gdyż ulegały zmianie nawet przy prawidłowych wartościach parametrów echokardiograficznych opisujących funkcję skurczową mięśnia lewej komory takich jak FS czy EF. Istnieją prace wykazujące, iż analiza IBS może być dobrym nieinwazyjnym parametrem opisującym wewnętrzne (*intrinsic*) zdolności mięśnia sercowego do skurczu [69, 103, 129]. Umieszczenie regionu zainteresowania w postaci bramki próbkującej do akwizycji powracających wstecznie rozproszonych fal ultradźwiękowych w obrębie mięśnia LK, odbywa się na poziomie głównie włókien środkowych i wydaje się być parametrem niezależnym od bezwzględnego ruchu samego endokardium. Z powyższych powodów analiza zmian parametrów IBS może być rozważana jako wczesny wskaźnik uszkodzenia mięśnia lewej komory przy zachowanej lub „pseudonormalnej” funkcji skurczowej miokardium. Poszukiwanie metody mogącej opisywać zmiany zachodzące w mięśniu lewej komory nawet we wczesnym etapie zmian masy i geometrii mięśnia lewej komory ma duże znaczenie z dwóch powodów. Po pierwsze wykazano, że nawet niewielki przerost mięśnia lewej komory jako manifestacja subklinicznych zmian narządowych, pogarsza rokowanie chorych [130]. Po drugie, tradycyjne metody opisu funkcji lewej komory przez długi okres trwania choroby mogą być prawidłowe lub nawet powyżej normy, a ulegają obniżeniu dopiero w końcowych stadiach choroby. Niejasna pozostaje patofizjologia i mechanika zmian w przerostniętym mięśniu lewej komory powodująca uszkodzenie śródkomorowe odzwierciedlane przez obniżoną wartość mwFS oraz zmniejszoną amplitudę CVIBS. U chorych z przeciążeniem ciśnieniowym może dochodzić do ogniskowych i heterogennych zmian śródkomorowych w wyniku podwyższonego ciśnienia w jamie lewej komory. U podłoża braku jednorodności zmian może leżeć inny promień krzywizny w różnych miejscach lewej komory oraz zróżnicowana orientacja przestrzenna miokardiocytów. U chorych z akromegalią w warstwie wewnętrznej mięśnia lewej komory wykryto największe zagęszczenie receptorów dla IGF-1, jak i największą ilość IGF-1 mRNA [131, 132]. Zaburzeniom funkcji śródskurczowej może sprzyjać odkładanie choćby niewielkich ilości włókien kolagenowych w podścielisku komórkowym. Dodatkowo niewykluczone jest też, iż u chorych z przerostem mięśnia LK może dochodzić do zaburzeń w przepływie krwi na poziomie mikrokrażenia. Wyżej wymienione procesy mogą wpływać na zmianę właściwości akustycznych (*echo-reflectivity*) miokardium chorych na akromegalię oraz w innych jednostkach chorobowych powodujących przerost mięśnia LK.

Potwierdzeniem powyższych rozważań mogą być wartości wyznaczone dla parametrów IBS jako klasyfikatora obecności lub nie przerostu lewej komory lub podwyższonego naprężenia końcowo-skurczowego mięśnia lewej komory. W tym celu wykreślono krzywe ROC i wyznaczono wartość graniczną o najlepszej kombinowanej czułości i specyficzności (punkt Youdena – najdalej odsunięty od linii 0,5) dla przewidywania obecności przerostu oraz podwyższonego cESS. Jako miary jakości reguły predykcyjnej wyznaczyłem wartość predykcyjną dodatniego wyniku oraz wartość predykcyjną ujemnego wyniku. Okazało się, że pole pod krzywymi ROC wyznaczonymi dla CVIBS i CVIBS_{index} dla predykcji obecności przerostu mięśnia LK (wyznaczanego zarówno przez LVMI oraz LVM/height^{2,7}) i podwyższonego cESS różniły się istotnie statystycznie od krzywej referencyjnej 0,5. Dodatkowo wartości CVIBS_{mean} < 6,6 dB, a dla CVIBS_{index} < 23 ze względnie wysoką dodatnią wartością predykcyjną przewidywały obecność przerostu mięśnia LK. CVIBS_{mean} < 6,5 dB a CVIBS_{index} < 24,5 z dość wysoką dodatnią wartością predykcyjną przewidywały obecność podwyższonego cESS. Ciekawym jest również fakt, że w dotychczasowej literaturze wartość CVIBS uznawana za prawidłową była

zbliziona do punktu odcięcia dla przewidywania wystąpienia przerostu mięśnia LK czy podwyższonego naprężenia ścian LV (cESS) i wynosiła 6 dB [74, 79]. Pole powierzchni pod krzywą ROC wyznaczoną dla IBSed do predykcji obecności LVH i podwyższonego cESS różniło się granicznie istotnie od krzywej referencyjnej. Jednak ze wzrostem tego parametru rosło prawdopodobieństwo wystąpienia LVH czy podwyższonego cEES. Według mojej wiedzy dotychczas tylko w dwóch pracach próbowano oszacować wartości predykcyjne parametrów IBS. Hirook i wsp. wyznaczył, że wartość CVIBS powyżej 4 dB przed operacją wymiany zastawki aortalnej przewidywała wsteczną przebudowę (*reverse remodeling*) u chorych operowanych z powodu niedomykalności aortalnej [133]. W swojej wcześniejszej pracy wykazałem, iż u chorych z wartością CVIBS >5 dB przed operacją wymiany zastawki aortalnej z powodu stenozы, oczekujemy z wysoką wartością predykcyjną wyniku dodatniego i ujemnego wstecznej przebudowy mięśnia lewej komory po operacji AVR [74]. Analiza tych wartości odcięcia pokazuje, iż może istnieć zakres wartości CVIBS, w ramach którego zachodzą zmiany w mięśniu lewej komory ale nie są one nieodwracalne i możemy spodziewać się poprawy budowy i funkcji mięśnia lewej komory po zastosowanym leczeniu.

6. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

1. W grupie chorych na akromegalię wykazano, iż:
 - a) przerost lewej komory jest częstą patologią i występuje u ponad 40% chorych na akromegalię.
 - b) najczęstszą formą przebudowy mięśnia lewej komory jest koncentryczna przebudowa.
 - c) najczęstszą formą dysfunkcji rozkurczowej mięśnia lewej komory jest zwolniona relaksacja.
 - d) poziom IGF-1 dodatnio koreluje z wymiarem i objętością końcowo-rozkurczową lewej komory.
 - e) poziom GH dodatnio koreluje z wymiarem i objętością końcowo-rozkurczową lewej komory oraz z LVMI.
 - f) średnie wartości CVIBS są powyżej normy ($>6,0$ dB), ale istotnie statystycznie niższe u chorych na akromegalię niż u zdrowych ochotników. Dodatkowo CVIBS jest istotnie statystycznie niższy u chorych na akromegalię z towarzyszącym przerostem mięśnia LK lub z dysfunkcją rozkurczową LK niż u pacjentów bez tych patologii.
2. Analizując grupę chorych na akromegalię (AKRO) w porównaniu do pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (AH) oraz do grupy pacjentów z istotną stenozą zastawki aortalnej (AS) obserwowano, że:
 - a) nasilenie przerostu mięśnia LK w grupie chorych na akromegalię było zbliżone do obserwowanego w grupie AH, ale istotnie statystycznie mniej nasilone niż w grupie AS.
 - b) częstość występowania jakiejkolwiek formy przebudowy mięśnia LK w grupie AKRO była zbliżona do częstości przebudowy LK w grupie AH i AS, ale w grupie AKRO i AH dominowała koncentryczna przebudowa, a w grupie AS koncentryczny przerost.
 - c) rozkład częstości oraz zaawansowania dysfunkcji rozkurczowej był podobny we wszystkich analizowanych jednostkach chorobowych.
 - d) CVIBS i $CVIBS_{index}$ były najwyższe w grupie AH, pośrednie w grupie AKRO, a najniższe w grupie AS.
 - e) wartość IBSe_d wskazuje pośrednio na najbardziej nasilone włóknienie miokardium w grupie AS, najniższe w grupie AH, a pośrednie w grupie AKRO.
3. Analizując parametry ultradźwiękowej charakterystyki miokardium w połączonych grupach pacjentów z akromegalią, nadciśnieniem tętniczym oraz ze stenozą zastawki aortalnej (AKRO + AH + AS) wykazano, że:
 - a) wartości CVIBS oraz $CVIBS_{index}$ były istotnie statystycznie niższe u chorych z przerostem oraz jakąkolwiek formą przebudowy mięśnia lewej komory niż u pacjentów bez tych patologii.
 - b) im większa masa LK oraz cEES tym niższa wartość CVIBS i $CVIBS_{index}$.

- c) im wyższa mwFS tym wyższe wartości CVIBS oraz CVIBS_{index}
- d) im wyższe końcowo-skurczowe naprężenie ścian lewej komory tym większa wartość IBSe_d.
- e) średnia wartość CVIBS <6,5 dB a CVIBS_{index} <23 ze względnie dużą specyficznością i umiarkowaną czułością przewiduje obecność przerostu mięśnia lewej komory.
- f) średnia wartość CVIBS <6,5 dB a CVIBS index < 24,5 ze względnie dużą specyficznością i umiarkowaną czułością przewidują podwyższoną wartość szacunkowego pomiaru naprężenia końcowo-skurczowego mięśnia lewej komory.

Na podstawie powyższych wyników wysunięto następujące wnioski:

- I. Zmiany zachodzące w mięśniu lewej komory u chorych na akromegalię są w podobnym lub nieco bardziej nasilonym stopniu wyrażone niż u chorych na nadciśnienie tętnicze, ale mniej nasilone niż u chorych ze stenozą aortalną.
- II. Parametry ultradźwiękowej charakterystyki miokardium dobrze odzwierciedlają zmiany patologiczne zachodzące w mięśniu lewej komory, zarówno u chorych na akromegalię jak i w innych jednostkach chorobowych powodujących przerost mięśnia lewej komory.

7. PIŚMIENNICTWO

1. Colao A., Ferone D., Marzullo P., Lombardi G.: Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocrine Reviews* 2004, 25, 1, 102-152.
2. Scacchi M., Cavagnini F.: Acromegaly. *Pituitary* 2006, 9, 4, 297-303.
3. Colao A.: The GH-IGF-I axis and the cardiovascular system: clinical implications. *Clinical Endocrinology* 2008, 69, 3, 347-358.
4. Vance M.L.: Acromegaly: a fascinating pituitary disorder. Introduction. *Neurosurgical Focus* 2010, 29, 4, Introduction.
5. Meyers D.E., Cuneo R.C.: Controversies regarding the effects of growth hormone on the heart. *Mayo Clinic Proceedings Mayo Clinic* 2003, 78, 12, 521-526.
6. Vitale G., Galderisi M., Pivonello R., Spinelli L., Ciccarelli A., de Divitiis O., Lombardi G., Colao A.: Prevalence and determinants of left ventricular hypertrophy in acromegaly: impact of different methods of indexing left ventricular mass. *Clinical Endocrinology* 2004, 60, 3, 343-349.
7. Clemente Gallego D., Gomez Bueno M., Lucas Morante T.: [Acromegalic myocardiopathy]. *Endocrinologia nutricion: organo de la Sociedad Espanola de Endocrinologia Nutricion* 2009, 56, 2, 96-98.
8. Chanson P., Salenave S.: Acromegaly. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2008, 3, 17.
9. Mercurio G., Zoncu S., Colonna P., Cherchi P., Mariotti S., Pigliaru F., Petrini L., Iliceto S.: Cardiac dysfunction in acromegaly: evidence by pulsed wave tissue Doppler imaging. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2000, 143, 3, 363-369.
10. Giustina A., Mancini T., Boscani P.F., de Menis E., degli Uberti E., Ghigo E., Martino E., Minuto F., Colao A.: Assessment of the awareness and management of cardiovascular complications of acromegaly in Italy. The COM.E.T.A. (COMorbidities Evaluation and Treatment in Acromegaly) Study. *Journal of Endocrinological Investigation* 2008, 31, 8, 731-738.
11. Otto C.M.: *Valvular Heart Disease*: Saunders, 2003.
12. Vasilev V., Daly A., Zacharieva S., Beckers A.: Management of acromegaly. *F1000 Medicine Reports* 2010, 2, 54.
13. Rowland N.C., Aghi M.K.: Radiation treatment strategies for acromegaly. *Neurosurgical Focus* 2010, 29, 4, E12.
14. Toumanidis S.T., Evangelopoulos M.E., Ilias I., Pamboucas C., Trikka C., Alevizaki M.: Is left ventricular dysfunction reversed after treatment of active acromegaly? *Pituitary* 2011, 14, 1, 75-79.
15. Sherlock M., Woods C., Sheppard M.C.: Medical therapy in acromegaly. *Nature Reviews Endocrinology* 2011, 7, 5, 291-300.
16. Szyszka A.: *Przebudowa serca*: Via Medica; 2002. ISBN83-89012-41-3
17. Agabiti-Rosei E., Muiesan M.L.: Hypertensive left ventricular hypertrophy: pathophysiological and clinical issues. *Blood Pressure* 2001, 10, 6, 288-298.
18. Cohn J.N., Ferrari R., Sharpe N.: Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *Journal of the American College of Cardiology* 2000, 35, 3, 569-582.

19. Chevalier B., Callens-el Amrani F., Heymes C., Swynghedauw B.: Molecular basis of regression of cardiac hypertrophy. *The American Journal of Cardiology* 1994, 7, 10, 10C-17C.
20. Colao A.: 5 Long-term acromegaly and associated cardiovascular complications: a case-based review. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009, 23 Suppl 1, S31-38.
21. Taddei S., Nami R., Bruno R.M., Quatrini I., Nuti R.: Hypertension, left ventricular hypertrophy and chronic kidney disease. *Heart Failure Reviews* 2011, 16, 6, 615-620.
22. Wexler T.L., Durst R., McCarty D., Picard M.H., Gunnell L., Omer Z., Fazeli P., Miller K.K., Klibanski A.: Growth hormone status predicts left ventricular mass in patients after cure of acromegaly. *Growth Hormone & IGF Research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society* 2010, 20, 5, 333-337.
23. Fisher A.G., Adams T.D., Yanowitz F.G., Ridges J.D., Orsmond G., Nelson A.G.: Noninvasive evaluation of world class athletes engaged in different modes of training. *The American Journal of Cardiology* 1989, 63, 5, 337-341.
24. Di Bello V., Pedrinelli R., Giorgi D., Bertini A., Talarico L., Caputo M.T., Massimiliano B., Dell'Omo G., Paterni M., Giusti C.: Ultrasonic videodensitometric analysis of two different models of left ventricular hypertrophy. Athlete's heart and hypertension. *Hypertension* 1997, 2, 4, 937-944.
25. Fondard O., Detaint D., Iung B., Choqueux C., Adle-Biasette H., Jarraya M., Hvass U., Couetil J.P., Henin D., Michel J.B. et al: Extracellular matrix remodelling in human aortic valve disease: the role of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors. *European Heart Journal* 2005, 26, 13, 1333-1341.
26. Namba T., Tsutsui H., Tagawa H., Takahashi M., Saito K., Kozai T., Usui M., Imanaka-Yoshida K., Imaizumi T., Takeshita A.: Regulation of fibrillar collagen gene expression and protein accumulation in volume-overloaded cardiac hypertrophy. *Circulation* 1997, 95, 10, 2448-2454.
27. Bogazzi F., Lombardi M., Strata E., Aquaro G., Di Bello V., Cosci C., Sardella C., Talini E., Martino E.: High prevalence of cardiac hypertrophy without detectable signs of fibrosis in patients with untreated active acromegaly: an in vivo study using magnetic resonance imaging. *Clinical Endocrinology* 2008, 68, 3, 361-368.
28. Bogazzi F., Lombardi M., Strata E., Aquaro G., Urbani C., Di Bello V., Cosci C., Sardella C., Talini E., Martino E.: Effects of somatostatin analogues on acromegalic cardiomyopathy: results from a prospective study using cardiac magnetic resonance. *Journal of Endocrinological Investigation* 2010, 33, 2, 103-108.
29. Colao A.A., Pivonello R., Grasso L.F., Auriemma R.S., Galdiero M., Lombardi G., Savastano S.: Determinants of cardiac disease in newly diagnosed patients with acromegaly. Results of a 10 years survey study. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2011.
30. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D., Kannel W.B., Castelli W.P.: Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *New England Journal of Medicine* 1990, 322, 22, 1561-1566.
31. Kannel W.B., Cobb J.: Left ventricular hypertrophy and mortality--results from the Framingham Study. *Cardiology* 1992, 81, 5, 291-298.

-
32. Haider A.W., Larson M. G, Benjamin E.J., Levy D.: Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *Journal of the American College of Cardiology* 1998, 32, 5, 1454-1459.
 33. Agmon Y., Khandheria B.K., Meissner I., Sicks J.R., O'Fallon W.M., Wiebers D. O., Whisnant J.P., Seward J.B., Tajik A.J.: Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease? Insights from a population-based study. *Journal of the American College of Cardiology* 2001, 38, 3, 827-834.
 34. Carabello B.A.: Clinical practice. Aortic stenosis. *New England Journal of Medicine* 2002, 346, 9, 677-682.
 35. Mohler E.R., 3rd: Mechanisms of aortic valve calcification. *The American Journal of Cardiology* 2004, 94, 11, 1396-1402.
 36. Stewart B.F., Siscovick D., Lind B.K., Gardin J.M., Gottdiener J.S., Smith V.E., Kitzman D.W., Otto C.M.: Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *Journal of the American College of Cardiology* 1997, 29, 3, 630-634.
 37. Rajamannan N.M., Sangiorgi G., Springett M., Arnold K., Mohacsi T., Spagnoli L.G., Edwards W.D., Tajik A.J., Schwartz R.S.: Experimental hypercholesterolemia induces apoptosis in the aortic valve. *The Journal of Heart Valve Disease* 2001, 10, 3, 371-374.
 38. Roberts W.C.: The congenitally bicuspid aortic valve. A study of 85 autopsy cases. *The American Journal of Cardiology* 1970, 26, 1, 72-83.
 39. Bonow R.O., Carabello B.A., Kanu C., de Leon A.C., Jr., Faxon D.P., Freed M.D., Gaasch W.H., Lytle B.W., Nishimura R.A., O'Gara P.T. et al: ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006, 114, 5, 84-231.
 40. Otto C.M.: Valvular aortic stenosis: disease severity and timing of intervention. *Journal of the American College of Cardiology* 2006, 47, 11, 2141-2151.
 41. Rosenhek R., Binder T., Porenta G., Lang I., Christ G., Schemper M., Maurer G., Baumgartner H.: Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *New England Journal of Medicine* 2000, 343, 9, 611-617.
 42. Rosenhek R., Klaar U., Schemper M., Scholten C., Heger M., Gabriel H., Binder T., Maurer G., Baumgartner H.: Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography. *European Heart Journal* 2004, 25, 3, 199-205.
 43. Salcedo E.E., Korzick D.H., Currie P.J., Stewart W.J., Lever H.M., Goormastic M.: Determinants of left ventricular hypertrophy in patients with aortic stenosis. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 1989, 56, 6, 590-596.
 44. Aguiar-Souto P., Mirelis J.G., Silva-Melchor L.: Guidelines on the management of valvular heart disease. *European Heart Journal* 2007, 28, 10, 1267.
 45. Bech-Hanssen O., Caidahl K., Wall B., Myken P., Larsson S., Wallentin I.: Influence of aortic valve replacement, prosthesis type, and size on functional

- outcome and ventricular mass in patients with aortic stenosis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1999, 118, 1, 57-65.
46. Iung B., Baron G., Butchart E.G., Delahaye F., Gohlke-Barwolf C., Levang O.W., Tornos P., Vanoverschelde J.L., Vermeer F., Boersma E. et al: A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European Heart Journal* 2003, 24, 13, 1231-1243.
 47. Pellikka P.A., Sarano M.E., Nishimura R.A., Malouf J.F., Bailey K.R., Scott C.G., Barnes M.E., Tajik A.J.: Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation* 2005, 11, 24, 3290-3295.
 48. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Muntner P., Whelton P.K., He J.: Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005, 365, 9455, 217-223.
 49. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Whelton P.K., He J.: Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *Journal of Hypertension* 2004, 22, 1, 11-19.
 50. Cannella G., Paoletti E., Ravera G., Cassottana P., Araghi P., Mulas D, Peloso G., Delfino R., Messa P.: Inadequate diagnosis and therapy of arterial hypertension as causes of left ventricular hypertrophy in uremic dialysis patients. *Kidney International* 2000, 58, 1, 260-268.
 51. Devereux R.B., Dahlof B., Levy D., Pfeffer M.A.: Comparison of enalapril versus nifedipine to decrease left ventricular hypertrophy in systemic hypertension (the PRESERVE trial). *The American Journal of Cardiology* 1996, 78, 1, 61-65.
 52. Holmer S.R., Schunkert H.: Adaptive and genetic alterations of the renin angiotensin system in cardiac hypertrophy and failure. *Basic Research in Cardiology* 1996, 91 Suppl 2, 65-71.
 53. Kitamura M., Shimizu M., Ino H., Okeie K., Yamaguchi M., Funjio N., Mabuchi H., Nakanishi I.: Collagen remodeling and cardiac dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the significance of type III and VI collagens. *Clinical Cardiology* 2001, 24, 4, 325-329.
 54. Dannenberg A.L., Garrison R.J., Kannel W.B.: Incidence of hypertension in the Framingham Study. *American Journal of Public Health* 1988, 78, 6, 676-679.
 55. Devereux R.B., Casale P.N., Eisenberg R.R., Miller D.H., Kligfield P.: Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy using echocardiographic determination of left ventricular mass as the reference standard. Comparison of standard criteria, computer diagnosis and physician interpretation. *Journal of the American College of Cardiology* 1984, 3, 1, 82-87.
 56. Gupta A.K., Nasothimiou E.G., Chang C.L., Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R.: Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk. *Journal of Hypertension* 2011.
 57. Katholi R.E., Couri D.M.: Left ventricular hypertrophy: major risk factor in patients with hypertension: update and practical clinical applications. *International Journal of Hypertension* 2011, 495349.
 58. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., Cifkova R., Fagard R., Germano G., Grassi G., Heagerty A.M., Kjeldsen S.E., Laurent S. et al: 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on

- the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension* 2007, 25, 9, 1751-1762.
59. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., Cifkova R., Fagard R., Germano G., Grassi G., Heagerty A.M., Kjeldsen S.E., Laurent S. et al: [ESH/ESC 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension]. *Revista Espanola de Cardiologia* 2007, 60, 9, e961-994.
 60. Goens M.B., Martin G.R.: Acoustic quantification: a new tool for diagnostic echocardiography. *Current Opinion in Cardiology* 1996, 11, 1, 52-60.
 61. Hall C.S., Scott M.J., Lanza G.M., Miller J.G., Wickline S.A.: The extracellular matrix is an important source of ultrasound backscatter from myocardium. *The Journal of the Acoustical Society of America* 2000, 107, 1, 612-619.
 62. Lieback E., Hardouin I., Meyer R., Bellach J., Hetzer R.: Clinical value of echocardiographic tissue characterization in the diagnosis of myocarditis. *European Heart Journal* 1996, 17, 1, 135-142.
 63. Milunski M.R., Mohr G.A., Perez J.E., Vered Z., Wear K.A., Gessler C.J., Sobel B.E., Miller J.G., Wickline S.A.: Ultrasonic tissue characterization with integrated backscatter. Acute myocardial ischemia, reperfusion, and stunned myocardium in patients. *Circulation* 1989, 80, 3, 491-503.
 64. Lloyd C.W., Holland M.R., Miller J.G.: Improving the reproducibility of the cyclic variation of myocardial backscatter. *Ultrasonic Imaging* 2010, 32, 4, 243-254.
 65. Barberato S.H., Mantilla D.E., Misocami M.A., Goncalves S.M., Bignelli A.T., Riella M.C., Pecoits-Filho R.: Effect of preload reduction by hemodialysis on left atrial volume and echocardiographic Doppler parameters in patients with end-stage renal disease. *The American Journal of Cardiology* 2004, 94, 9, 1208-1210.
 66. Beaver T.A., Jansujwicz A., Arbuckle B.E., D'Sa A., Palac R.T.: Integrated backscatter during harmonic and fundamental frequency imaging--effect of depth, mechanical index, and tissue anisotropy: implications for myocardial tissue characterization. *Echocardiography* 2003, 20, 4, 337-343.
 67. Fijalkowski M., Koprowski A., Gruchala M., Galaska R., Debska-Slizien A., Rogowski J., Rutkowski B., Rynkiewicz A.: Effect of preload reduction by hemodialysis on myocardial ultrasonic characterization, left atrial volume, and Doppler tissue imaging in patients with end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2006, 19, 11, 1359-1364.
 68. Mizushige K., Tokudome T., Seki M., Kondo I., Hirao K., Nozaki S., Miki S., Yuasa S., Matsuo H.: Sensitive detection of myocardial contraction abnormality in chronic hemodialysis patients by ultrasonic tissue characterization with integrated backscatter. *Angiology* 2000, 51, 3, 223-230.
 69. Takiuchi S., Ito H., Iwakura K., Taniyama Y., Nishikawa N., Masuyama T., Hori M., Higashino Y., Fujii K., Minamino T.: Ultrasonic tissue characterization predicts myocardial viability in early stage of reperfused acute myocardial infarction. *Circulation* 1998, 97, 4, 356-362.
 70. Castaldo M., Funaro S., Veneroso G., Agati L.: Detection of residual tissue viability within the infarct zone in patients with acute myocardial infarction: ultrasonic integrated backscatter analysis versus dobutamine stress echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2000, 13, 5, 358-367.
 71. Hancock J.E., Cooke J.C., Chin D.T., Monaghan M.J.: Determination of successful reperfusion after thrombolysis for acute myocardial infarction: a noninvasive

- method using ultrasonic tissue characterization that can be applied clinically. *Circulation* 2002, 105, 2, 157-161.
72. Wickline S.A., Thomas L.J., 3rd, Miller J.G., Sobel B.E., Perez J.E.: The dependence of myocardial ultrasonic integrated backscatter on contractile performance. *Circulation* 1985, 72, 1, 183-192.
 73. Yuda S., Dart J., Najos O., Marwick T.H.: Use of cyclic variation of integrated backscatter to assess contractile reserve and myocardial viability in chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Echocardiography* 2002, 19, 4, 279-287.
 74. Fijałkowski M., Koprowski A., Galaska R., Gruchala M., Pawlaczyk R., Brzezinski M., Rogowski J., Rynkiewicz A.: Improvement of ultrasonic myocardial properties after aortic valve replacement for pure severe aortic stenosis: the predictive value of ultrasonic tissue characterization for left ventricle reverse remodeling. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2010, 23, 10, 1060-1066.
 75. Kozakova M., Buralli S., Palombo C., Bernini G., Moretti A., Favilla S., Taddei S., Salvetti A.: Myocardial ultrasonic backscatter in hypertension: relation to aldosterone and endothelin. *Hypertension* 2003, 41, 2, 230-236.
 76. Di Bello V., Giorgi D., Talini E., Dell'Omo G., Palagi C., Romano M.F., Pedrinelli R., Mariani M.: Incremental value of ultrasonic tissue characterization (backscatter) in the evaluation of left ventricular myocardial structure and mechanics in essential arterial hypertension. *Circulation* 2003, 107, 1, 74-80.
 77. Di Bello V., Pedrinelli R., Giorgi D., Bertini A., Talini E., Dell'Omo G., Paterni M., Giusti C.: Ultrasonic myocardial textural parameters and midwall left ventricular mechanics in essential arterial hypertension. *Journal of Human Hypertension* 2000, 14, 1, 9-16.
 78. Ciulla M., Paliotti R., Hess D.B., Tjahja E., Campbell S.E., Magrini F., Weber K.T.: Echocardiographic patterns of myocardial fibrosis in hypertensive patients: endomyocardial biopsy versus ultrasonic tissue characterization. *Journal of the American Society of Echocardiography* 1997, 10, 6, 657-664.
 79. Maceira A.M., Barba J., Varo N., Beloqui O., Diez J.: Ultrasonic backscatter and serum marker of cardiac fibrosis in hypertensives. *Hypertension* 2002, 39, 4, 923-928.
 80. Schiller N.B., Shah P.M., Crawford M., DeMaria A., Devereux R., Feigenbaum H., Gutgesell H., Reichek N., Sahn D., Schnittger I. et al: Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *Journal of the American Society of Echocardiography* 1989, 2, 5, 358-367.
 81. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., Flachskampf F.A., Foster E., Pellikka P.A., Picard M.H., Roman M.J., Seward J., Shanewise J. et al: Recommendations for chamber quantification. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* 2006, 7, 2, 79-108.
 82. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., Flachskampf F.A., Foster E., Pellikka P.A., Picard M.H., Roman M.J., Seward J., Shanewise J.S. et al: Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of

- Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2005, 18, 12, 1440-1463.
83. de Simone G., Devereux R.B., Koren M.J., Mensah G.A., Casale P.N., Laragh J.H.: Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. *Circulation* 1996, 93, 2, 259-265.
 84. de Simone G., Devereux R.B., Roman M.J., Ganau A., Saba P.S., Alderman M.H., Laragh J.H.: Assessment of left ventricular function by the midwall fractional shortening/end-systolic stress relation in human hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 1994, 23, 6, 1444-1451.
 85. Park K., Chang S.A., Kim H.K., Park H.E., Na S.H., Kim Y.J., Sohn D.W., Oh B.H., Park Y.B.: Normal ranges and physiological changes of midwall fractional shortening in healthy korean population. *Korean Circulation Journal* 2010, 40, 11, 587-592.
 86. Devereux R.B., Reichek N.: Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977, 55, 4, 613-618.
 87. Galderisi M., Lauer M.S., Levy D.: Echocardiographic determinants of clinical outcome in subjects with coronary artery disease (the Framingham Heart Study). *The American Journal of Cardiology* 1992, 70, 11, 971-976.
 88. Levy D., Murabito J.M., Anderson K.M., Christiansen J.C., Castelli W.P.: Echocardiographic left ventricular hypertrophy: clinical characteristics. The Framingham Heart Study. *Clinical and Experimental Hypertension Part A, Theory and Practice* 1992, 14, 2, 85-97.
 89. de Simone G., Devereux R.B., Ganau A., Hahn R.T., Saba P.S., Mureddu G.F., Roman M.J., Howard B.V.: Estimation of left ventricular chamber and stroke volume by limited M-mode echocardiography and validation by two-dimensional and Doppler echocardiography. *The American Journal of Cardiology* 1996, 78, 7, 801-807.
 90. Palmieri V., Dahlof B., DeQuattro V., Sharpe N., Bella J.N., de Simone G., Paranicas M., Fishman D., Devereux R.B.: Reliability of echocardiographic assessment of left ventricular structure and function: the PRESERVE study. Prospective Randomized Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement. *Journal of the American College of Cardiology* 1999, 34, 5, 1625-1632.
 91. de Simone G., Daniels S.R., Devereux R.B., Meyer R.A., Roman M.J., de Divitiis O., Alderman M.H.: Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *Journal of the American College of Cardiology* 1992, 20, 5, 1251-1260.
 92. Devereux R.B., Koren M.J., de Simone G., Roman M.J., Laragh J.H.: Left ventricular mass as a measure of preclinical hypertensive disease. *American Journal of Hypertension* 1992, 5, 6 Pt 2, 175S-181S.
 93. Lung B., Gohlke-Barwolf C., Tornos P., Tribouilloy C., Hall R., Butchart E., Vahanian A.: Recommendations on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease. *European Heart Journal* 2002, 23, 16, 1252-1266.
 94. Quinones M.A., Otto C.M., Stoddard M., Waggoner A., Zoghbi W.A.: Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2002, 15, 2, 167-184.

95. Arnold J.M., Liu P., Demers C., Dorian P., Giannetti N., Haddad H., Heckman G.A., Howlett J.G., Ignaszewski A., Johnstone D.E. et al: Canadian Cardiovascular Society consensus conference recommendations on heart failure 2006: diagnosis and management. *Canadian Journal of Cardiology* 2006, 22, 1, 23-45.
96. Rakowski H., Appleton C., Chan K.L., Dumesnil J.G., Honos G., Jue J., Koilpillai C., Lepage S., Martin R.P., Mercier L.A. et al: Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography: from the Investigators of Consensus on Diastolic Dysfunction by Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 1996, 9, 5, 736-760.
97. de Simone G., Devereux R.B.: Rationale of echocardiographic assessment of left ventricular wall stress and midwall mechanics in hypertensive heart disease. *European Journal of Echocardiography* 2002, 3, 3, 192-198.
98. Reichek N., Wilson J., St John Sutton M., Plappert T.A., Goldberg S., Hirshfeld J.W.: Noninvasive determination of left ventricular end-systolic stress: validation of the method and initial application. *Circulation* 1982, 65, 1, 99-108.
99. Fijałkowski M., Koprowski A., Pawlaczyk R., Siondalski P., Galaska R., Rogowski J., Rynkiewicz A.: The disk of bileaflet mechanical mitral valve prosthesis jammed by ruptured papillary muscle. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery* 2006, 132, 2, 428-430.
100. Dubaniewicz W., Fijałkowski M., Curyllo B., Koprowski A., Rewilak J., Rynkiewicz A.: Repeatability and reproducibility of the left ventricle integrated backscatter cyclic variation measurement in normal subjects. *Progress in Medical Research* 2003, 1, 41.
101. Delafontaine P., Song Y.H., L.Y.: Expression, regulation, and function of IGF-1, IGF-1R, and IGF-1 binding proteins in blood vessels. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2004, 24, 435-444.
102. Colao A., Spinelli L., Marzullo P., Pivonello R., Petretta M., Di Somma C., Vitale G., Bonaduce D., Lombardi G.: High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: an observational, analytical, case-control study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003, 88, 7, 3196-3201.
103. Bogazzi F., Di Bello V., Palagi C., Donne M.G., Di Cori A., Gavioli S., Talini E., Cosci C., Sardella C., Brogioni S. et al: Improvement of intrinsic myocardial contractility and cardiac fibrosis degree in acromegalic patients treated with somatostatin analogues: a prospective study. *Clinical Endocrinology* 2005, 62, 5, 590-596.
104. Sardella C., Lombardi M., Rossi G., Cosci C., Brogioni S., Scattina I., Webb S.M., Gasperi M., Martino E., Bogazzi F.: Short- and long-term changes of quality of life in patients with acromegaly: results from a prospective study. *Journal of Endocrinological Investigation* 2010, 33, 1, 20-25.
105. Colao A., Terzolo M., Bondanelli M., Galderisi M., Vitale G., Reimondo G., Ambrosio M.R., Pivonello R., Lombardi G., Angeli A. et al: GH and IGF-I excess control contributes to blood pressure control: results of an observational, retrospective, multicentre study in 105 hypertensive acromegalic patients on hypertensive treatment. *Clinical Endocrinology* 2008, 69, 4, 613-620.
106. van der Klaauw A.A., Bax J.J., Smit J.W., Holman E.R., Delgado V., Bleeker G.B., Biermasz N.R., Roelfsema F., Romijn J.A., Pereira A.M.: Increased aortic root

- diameters in patients with acromegaly. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2008, 159, 2, 97-103.
107. van Karnebeek C.D., Naeff M.S., Mulder B.J., Hennekam R.C., Offringa M.: Natural history of cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. *Archives of Disease in Childhood* 2001, 84, 2, 129-137.
108. Leaes C.G., Kramer C.K., Pereira-Lima J.F., Hatem D.M., Castro I., Oliveira Mda C.: Diastolic function study with conventional and pulsed tissue Doppler echocardiography imaging in acromegalic patients. *Echocardiography* 2009, 26, 6, 651-656.
109. Fazio S., Cittadini A., Cuocolo A., Merola B., Sabatini D., Colao A., Biondi B., Lombardi G., Sacca L.: Impaired cardiac performance is a distinct feature of uncomplicated acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1994, 79, 2, 441-446.
110. Cuocolo A., Nicolai E., Fazio S., Pace L., Maurea S., Cittadini A., Sacca L., Salvatore M.: Impaired left ventricular diastolic filling in patients with acromegaly: assessment with radionuclide angiography. *Journal of Nuclear Medicine* 1995, 36, 2, 196-201.
111. Devereux R.B., de Simone G., Pickering T.G., Schwartz J.E., Roman M.J.: Relation of left ventricular midwall function to cardiovascular risk factors and arterial structure and function. *Hypertension* 1998, 31, 4, 929-936.
112. Palmon L.C., Reichek N., Yeon S.B., Clark N.R., Brownson D., Hoffman E., Axel L.: Intramural myocardial shortening in hypertensive left ventricular hypertrophy with normal pump function. *Circulation* 1994, 89, 1, 122-131.
113. Sadoshima J., Jahn L., Takahashi T., Kulik T.J., Izumo S.: Molecular characterization of the stretch-induced adaptation of cultured cardiac cells. An in vitro model of load-induced cardiac hypertrophy. *The Journal of Biological Chemistry* 1992, 267, 15, 10551-10560.
114. Ciulla M.M., Epaminonda P., Paliotti R., Barelli M.V., Ronchi C., Cappiello V., Sartorio A., Buonamici V., Magrini F., Beck-Peccoz P. et al: Evaluation of cardiac structure by echoreflexivity analysis in acromegaly: effects of treatment. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2004, 151, 2, 179-186.
115. Mercurio G., Panzuto M.G., Bina A., Leo M., Cabula R., Petrini L., Pigliaru F., Mariotti S.: Cardiac function, physical exercise capacity, and quality of life during long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine: effect of individual dose tailoring. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000, 85, 1, 159-164.
116. Colao A., Auriemma R.S., Lombardi G., Pivonello R.: Resistance to somatostatin analogs in acromegaly. *Endocrine Reviews* 2011, 32, 2, 247-271.
117. Di Bello V., Pedrinelli R., Talini E., Giorgi D., Bertini A., Dell'Omo G, Paterni M., Giusti C., Mariani M.: Ultrasonic myocardial tissue characterization: a methodological review. *Italian Heart Journal* 2001, 2, 5, 333-343.
118. Di Bello V., Cucco C., Giannini C., Delle Donne M.G.: Myocardial tissue characterization and aortic stenosis. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2010, 23, 10, 1067-1070.
119. Masuyama T., Valantine H.A., Gibbons R., Schnittger I., Popp R.L.: Serial measurement of integrated ultrasonic backscatter in human cardiac allografts for the recognition of acute rejection. *Circulation* 1990, 81, 3, 829-839.

120. Di Bello V., Santini F., Di Cori A., Pucci A., Palagi C., Delle Donne M.G., Fierabracci P., Marsili A., Talini E., Giannetti M. et al: Obesity cardiomyopathy: is it a reality? An ultrasonic tissue characterization study. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2006, 19, 8, 1063-1071.
121. Masuyama T., St Goar F.G., Tye T.L., Oppenheim G., Schnittger I., Popp R.L.: Ultrasonic tissue characterization of human hypertrophied hearts in vivo with cardiac cycle-dependent variation in integrated backscatter. *Circulation* 1989, 80, 4, 925-934.
122. Minczykowski A., Gryczynska M., Ziemnicka K., Sowinski J., Wysocki H.: The influence of growth hormone therapy on ultrasound myocardial tissue characterization in patients with childhood onset GH deficiency. *International Journal of Cardiology* 2005, 101, 2, 257-263.
123. Lloyd C.W., Shmuylovich L., Holland M.R., Miller J.G., Kovacs S.J.: The diastolic function to cyclic variation of myocardial ultrasonic backscatter relation: the influence of parameterized diastolic filling (PDF) formalism determined chamber properties. *Ultrasound in Medicine and Biology* 2011, 37, 8, 1185-1195.
124. Ohtsuka T., Inoue K., Hara Y., Morioka N., Ohshima K., Suzuki J., Ogimoto A., Shigematsu Y., Higaki J.: Serum markers of angiogenesis and myocardial ultrasonic tissue characterization in patients with dilated cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure* 2005, 7, 4, 689-695.
125. Di Bello V., Giorgi D., Viacava P., Enrica T., Nardi C., Palagi C., Grazia Delle Donne M., Verunelli F., Mariani M.A., Grandjean J. et al: Severe aortic stenosis and myocardial function: diagnostic and prognostic usefulness of ultrasonic integrated backscatter analysis. *Circulation* 2004, 110, 7, 849-855.
126. Lie J.T.: Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. *American Heart Journal* 1980, 100, 1, 41-52.
127. Colao A.: Improvement of cardiac parameters in patients with acromegaly treated with medical therapies. *Pituitary* 2011.
128. Di Bello V., Monzani F., Giorgi D., Bertini A., Caraccio N., Valenti G., Talini E., Paterni M., Ferrannini E., Giusti C.: Ultrasonic myocardial textural analysis in subclinical hypothyroidism. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2000, 13, 9, 832-840.
129. Maceira A.M., Barba J., Beloqui O., Diez J.: Ultrasonic backscatter and diastolic function in hypertensive patients. *Hypertension* 2002, 40, 3, 239-243.
130. Fyhrquist F., Silventoinen K., Saijonmaa O., Kontula K., Devereux R.B., de Faire U., Os I., Dahlof B.: Telomere length and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Journal of Human Hypertension* 2011, 25, 711-8.
131. Kim J., Wende A.R., Sena S., Theobald H.A., Soto J., Sloan C., Wayment B.E., Litwin S.E., Holzenberger M., LeRoith D. et al: Insulin-like growth factor I receptor signaling is required for exercise-induced cardiac hypertrophy. *Molecular Endocrinology* 2008, 22, 11, 2531-2543.
132. Nygren A., Sunnegardh J., Albertsson-Wikland K., Berggren H., Isgaard J.: Relative cardiac expression of growth hormone receptor and insulin-like growth factor-I mRNA in congenital heart disease. *Journal of Endocrinological Investigation* 2008, 31, 3, 196-200.
133. Hirooka K., Yasumura Y., Tsujita Y., Hanatani A., Nakatani S., Hori M., Miyatake K., Yamagishi M.: Enhanced method for predicting left ventricular reverse

remodeling after surgical repair of aortic regurgitation: application of ultrasonic tissue characterization. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2002, 15, 7, 695-701.

8. STRESZCZENIE

Akromegalia jest rzadką endokrynopatią z zapadalnością wynoszącą 3-4 nowych przypadków na milion na rok. Jedną z niestandardowych metod echokardiograficznych analizujących zmiany czynnościowo-strukturalne mięśnia sercowego jest pomiar natężenia powracających czyli wstecznie rozproszonych od struktur serca w kierunku głowicy fal ultradźwiękowych (**IBS** – ang. *integrated backscatter*) oraz analiza jego zmienności w cyklu serca (**CVIBS** – *cyclic variation of integrated backscatter*).

Celem mojej pracy była ocena ultradźwiękowej charakterystyki mięśnia lewej komory poprzez analizę parametrów IBS. Dodatkowo analizowałem częstość występowania przebudowy, przerostu oraz dysfunkcji rozkurczowej mięśnia lewej komory u chorych na akromegalię. Powyższe parametry porównałem pomiędzy grupą chorych na akromegalię a grupami pacjentów z wybranymi jednostkami chorobowymi prowadzącymi do przerostu mięśnia lewej komory takimi jak nadciśnienie tętnicze oraz stenoza zastawki aortalnej.

Grupę badaną (**AKRO**) stanowiło 44 pacjentów z rozpoznaniem akromegalii (24 kobiety, średni wiek 53 (± 15) lata), przyjętych do Kliniki Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych GUMed w latach 2004-2011. Grupę chorych z nadciśnieniem tętniczym (**AH**), będących pacjentami Poradni Przyklinicznej I Katedry i Kliniki Kardiologii GUMed, stanowiło 44 chorych, w tym 22 kobiety, średni wiek 59 (± 11) lat. Grupę chorych ze stenozą zastawki aortalnej (**AS**) stanowiło 44 chorych, w tym 20 kobiet, średni wiek 65 ($\pm 8,7$) lat. Grupę zdrowych ochotników stanowiło 20 osób, w tym 10 kobiet, średni wiek 52 (± 4) lata. U wszystkich pacjentów wykonano pełne badanie echokardiograficzne rozszerzone o analizę ultradźwiękowej charakterystyki tkanek. Analizowanymi parametrami była całkowita intensywność IBS w końcu rozkurczu wyznaczana dla przegrody międzykomorowej ($IBS_{sed_{sept}}$) oraz dla ściany tylnej ($IBS_{sed_{post}}$). Wartość CVIBS wyznaczono również dla przegrody międzykomorowej ($CVIBS_{sept}$) oraz ściany tylnej ($CVIBS_{post}$). Dodatkowo został wyliczony indeks cyklicznej zmienności natężenia wstecznie rozproszonych fal ultradźwiękowych, podobnie, dla przegrody międzykomorowej ($CVIBS_{index_{sept}}$) oraz ściany tylnej ($CVIBS_{index_{post}}$) według wzoru: $[(IBS_{sed} - IBS_{ses}) / IBS_{sed}] \times 100$. Dla wszystkich parametrów wyliczono średnie wartości: $IBS_{sed_{mean}}$, $CVIBS_{mean}$ oraz $CVIBS_{index_{mean}}$.

W grupie chorych na akromegalię stwierdzono, że przerost lewej komory jest częstą patologią i występuje u ponad 40% chorych, najczęstszą formą przebudowy mięśnia lewej komory jest koncentryczna przebudowa, a najczęstszą formą dysfunkcji rozkurczowej mięśnia lewej komory jest zwolniona relaksacja. Stężenie w surowicy IGF-1 dodatnio korelowało z wymiarem i objętością końcowo-rozkurczową LK, a stężenie w surowicy GH nie tylko dodatnio korelowało z wymiarem i objętością późno-rozkurczową LK ale także z LVMI. Średnie wartości CVIBS były powyżej normy ($>6,0$ dB) ale istotnie statystycznie niższe niż u zdrowych ochotników. Dodatkowo CVIBS był istotnie statystycznie niższy u chorych na akromegalię z towarzyszącym przerostem mięśnia LK lub z dysfunkcją rozkurczową LK niż u pacjentów bez tych patologii.

Po analizie porównawczej grupy AKRO z grupami AH i AS stwierdzono, że nasilenie przerostu mięśnia LK w grupie AKRO było zbliżone do obserwowanego w grupie AH ale istotnie statystycznie mniej nasilone niż w grupie AS. Częstość występowania jakiegokolwiek formy przebudowy mięśnia LK w grupie AKRO była zbliżona do częstości przebudowy LK w grupie AH i AS, ale w grupie AKRO i AH dominowała koncentrycz-

na przebudowa, a w grupie AS koncentryczny przerost. Rozkład częstości oraz zaawansowania dysfunkcji rozkurczowej był podobny we wszystkich analizowanych grupach. CVIBS i CVIBS_{index} były najwyższe w grupie AH, pośrednie wartości obserwowano w grupie AKRO, a najniższe w grupie AS. Analiza wartości IBSed sugerowała najbardziej nasilone włóknienie miokardium w grupie AS, najniższe w AH, a pośrednie w grupie AKRO.

Po analizie parametrów ultradźwiękowej charakterystyki miokardium w połączonych grupach pacjentów z akromegalią nadciśnieniem tętniczym oraz ze stenozą zastawki aortalnej (AKRO + AH + AS) stwierdzono, że najczęstszą anomalią mięśnia lewej komory była przebudowa, rzadszą dysfunkcja rozkurczowa, a najrzadszą przerost LK. Wartości CVIBS oraz CVIBS_{index} były istotnie statystycznie niższe u chorych z przerostem oraz jakąkolwiek formą przebudowy mięśnia lewej komory niż u pacjentów bez tych patologii. Na podstawie analizy korelacji dodatkowo stwierdziłem, że im większa była masa LK oraz wyższe cEES tym niższe występowały wartości CVIBS i CVIBS_{index}. Dodatkowo obserwowałem, że wyższą wartością mwFS towarzyszyły wyższe wartości CVIBS oraz CVIBS_{index}. Ponadto wykazałem, że czym wyższe końcowo-skurczowe napięcie ścian lewej komory (cESS) tym większa wartość IBSed.

Na podstawie powyższego wysunąłem wnioski, iż zmiany zachodzące w mięśniu lewej komory u chorych na akromegalię są w podobnym lub nieco bardziej nasilonym stopniu wyrażone niż u chorych na nadciśnienie tętnicze, ale mniej nasilone niż u chorych ze stenozą aortalną oraz, że parametry ultradźwiękowej charakterystyki miokardium dobrze odzwierciedlają patologiczne zmiany zachodzące w mięśniu lewej komory u chorych na akromegalię, jak i u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym czy stenozą aortalną.

9. SUMMARY

Acromegaly is a rare disease with an incidence of 3-4 new cases per million people per year. One of echocardiographic methods of ultrasonic myocardial tissue characterization is the measurement of signal intensity of ultrasounds backscatter from cardiac structures towards probe (**IBS** – integrated backscatter) and its variability in the cardiac cycle called **CVIBS** – cyclic variation of integrated backscatter.

The aim of study was analysis of ultrasonic tissue characteristics of left ventricle by means of IBS in patients with acromegaly. Additionally I analyzed the prevalence of the left ventricle remodeling, hypertrophy and diastolic dysfunction in patients with acromegaly. I compared these parameters in patients with acromegaly with patients with selected diseases leading to left ventricular hypertrophy such as arterial hypertension and aortic stenosis.

A study group consisted of 44 patients (24 women, age 53 ± 15 years) diagnosed with active form of acromegaly (**AKRO**) admitted to the Department of Endocrinology and Internal Medicine MUG in the years 2004-2011. Group of patients with hypertension (**AH**), who were under care of the Clinic, consisted of 44 patients, including 22 women, mean age $59 (\pm 11)$ years. Group of patients with aortic stenosis (**AS**) had 44 patients, including 20 women, mean age $65 (\pm 8.7)$ years. Group of healthy volunteers consisted of 20 people, including 10 women, mean age $52 (\pm 4)$ years. In all patients we performed a full echocardiographic examination together with the analysis of ultrasonic tissue characterization. Analyzed parameters were the absolute intensity of IBS at end-diastole (IBS_{ed}) obtained for septum (IBS_{ed,sept}) and posterior wall (IBS_{ed,post}). The cyclic variation of integrated backscatter (CVIBS) was also calculated for septum (CVIBS_{sept}) and posterior wall (CVIBS_{post}). Additionally we calculated the index of cyclic variation of integrated backscatter at septum (CVIBS_{index,sept}) and at posterior wall level (CVIBS_{index,post}), which were calculated by use of the formula $[(IBS_{ed,sept} - IBS_{es,sept}) / IBS_{ed,sept}] \times 100$. For all IBS parameters were calculated mean values: IBS_{ed,mean}, CVIBS_{mean} and CVIBS_{index,mean}.

In the group of patients with acromegaly I found that left ventricle hypertrophy is a common pathology and occurs in more than 40% of patients and the most common form of left ventricular remodeling is concentric remodeling. The most frequent form of left ventricle diastolic dysfunction in patients with acromegaly is delayed relaxation. The serum IGF-1 concentration positively correlated with the end-diastolic left ventricular dimension and volume and the serum GH concentration positively correlated with the end-diastolic left ventricular dimension and volume as well as with LVMI. Mean CVIBS values were above normal range (> 6.0 dB) but significantly lower than in healthy subjects. In addition, CVIBS values in patients with acromegaly were significantly lower in those with LV hypertrophy or LV diastolic dysfunction than in patients without these pathologies.

After a comparative analysis of AKRO, AH and AS groups, I found that the severity of left ventricular hypertrophy in AKRO group was similar to that observed in AH group, but significantly less pronounced than in AS group. The prevalence of any form of LV myocardial remodeling in AKRO group was similar to the incidence of LV remodeling in the AH and AS groups. Distribution of frequency and severity of LV diastolic dysfunction was similar in all analyzed diseases. CVIBS values were highest in AH group, intermediate in the AKRO group and lowest in AS group. The analysis of IBS_{ed}

values suggests the most severe myocardial fibrosis in the AS group, the lowest in AH group and the intermediate in group AKRO.

After analysis of IBS parameters for the combined group of patients (AKRO + AH + AS) I found that the most common left ventricular abnormality was LV remodeling, less frequent was LV diastolic dysfunction and LV hypertrophy was the rarest. Values of CVIBS and CVIBS_{index} were significantly lower in patients with left ventricular remodeling or hypertrophy than in patients with normal LV myocardium mass and geometry. Values of CVIBS and CVIBS_{index} significantly negatively correlated with index of left ventricular mass (LVMI) and cESS and significantly positively correlated with mid-wall fractional shortening (mwFS). IBSe_{dmean} values significantly positively correlated with circumferential end systolic stress (cEES).

Based on the above, I proposed conclusions that the changes in the left ventricle muscle in patients with acromegaly are similar or slightly more expressed than in patients with hypertension, but less pronounced than in patients with aortic stenosis. Secondly, ultrasonic tissue characterization parameters reflect well pathological changes occurring in the left ventricle muscle, both in patients with acromegaly as well as other diseases that cause left ventricular hypertrophy such as arterial hypertension or aortic stenosis.