

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

lek. med. Marta Fijałkowska

**Echokardiograficzna ocena wpływu leczenia
operacyjnego na miąższość lewej komory u pacjentów z
akromegalią**



Promotor dr hab. n. med. Marcin Fijałkowski

Pracę dedykuję rodzicom, babuni, Maciejowi i Julii- bez Was nie byłoby mnie tu, gdzie jestem teraz.

Szczególne podziękowania składam:

Panu dr hab. n. med. Marcinowi Fijałkowskiemu za inspirację i ogromną pomoc, Nataszy oraz Koleżankom i Kolegom z I Katedry i Kliniki Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Spis treści

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP	8
1.1. AKROMEGALIA INFORMACJE OGÓLNE, EPIDEMIOLOGIA I PATOGENEZA.	8
1.2. ROZPOZNANIE.....	9
1.3. WPŁYW GH NA POSZCZEGÓLNE UKŁADY	9
1.4. WPŁYW AKROMEGALII NA UKŁAD KRAŻENIA	10
1.5. METODY LECZENIA.....	12
1.5.1.Leczenie farmakologiczne.....	13
1.5.2.Leczenie Chirurgiczne	16
1.6. ROKOWANIE	17
1.7. ULTRADŹWIĘKOWA CHARAKTERYSTYKA TKANEK	17
2. MATERIAŁ I METODY	22
2.1. GRUPA BADANA	22
2.2. BADANIE ECHOKARDIOGRAFICZNE	23
2.2.1.Standardowe badanie echokardiograficzne.....	23
2.2.2.Funkcja rozkurczowa	26
2.2.3.Ultradźwiękowa charakterystyka tkanek	26
2.3. METODY ANALIZY STATYSTYCZNEJ.....	28
3. WYNIKI.....	29
3.1. GRUPA BADANA	29
3.2. PODSTAWOWE DANE KLINICZNE	30
3.3. DANE UZYSKANE Z BADAŃ PRZED ZABIEGIEM OPERACYJNYM USUNIĘCIA GUZA PRZYSADKI MÓZGOWEJ	30
3.3.1.Podstawowe badanie echokardiograficzne przed zabiegiem operacyjnym.....	30
3.3.2.Ocena funkcji skurczowej lewej komory	31
3.3.3.Analiza przerostu oraz przebudowy mięśnia lewej komory	31
3.3.4.Analiza funkcji rozkurczowej lewej komory przed zabiegiem operacyjnym.....	34
3.3.5.Analiza ultradźwiękowej charakterystyki miokardium przed zabiegiem operacyjnym.....	35
3.4. DANE UZYSKANE Z BADAŃ PO ZABIEGU OPERACYJNYM USUNIĘCIA GUZA PRZYSADKI MÓZGOWEJ	36
3.4.1.Podstawowe badanie echokardiograficzne po zabiegu operacyjnym.....	36
3.4.2.Ocena funkcji skurczowej lewej komory	36

3.4.3. Analiza przerostu oraz przebudowy mięśnia lewej komory u pacjentów po zabiegu operacyjnym.....	37
3.4.4. Analiza funkcji rozkurczowej lewej komory u pacjentów po zabiegu operacyjnym.....	39
3.4.5. Analiza ultradźwiękowej charakterystyki miokardium po zabiegu operacyjnym.....	40
3.5. PORÓWNANIE OCENY ECHOKARDIOGRAFICZNEJ PRZED I PO ZABIEGU OPERACYJNYM USUNIĘCIA GRUCZOLAKA PRZYSADKI MÓZGOWEJ U PACJENTÓW Z AKROMEGALIA.	41
3.5.1. Porównanie podstawowych pomiarów echokardiograficznych pomiędzy badaniami przed i po operacji.....	41
3.5.2. Porównanie funkcji skurczowej lewej komory pomiędzy pacjentami przed i po leczeniu.....	44
3.5.3. Porównanie funkcji rozkurczowej lewej komory przed i po operacji usunięcia guza przysadki mózgowej.....	44
3.5.4. Porównanie parametrów przebudowy oraz przerostu mięśnia lewej komory przed i po leczeniu operacyjnym.....	45
3.5.5. Analiza wartości CVIBS pomiędzy pacjentami przed i po zabiegu operacyjnym.....	51
3.5.6. Analiza wartości CVIBS u pacjentów z przerostem lub przebudową pomiędzy badaniami PRZED I PO ZABIEGU OPERACYJNYM	52
4. DYSKUSJA.....	55
4.1. AKROMEGALIA- PATOMECHANIZM.....	55
4.2. WPŁYW LECZENIA.....	56
4.3. DANE KLINICZNE.....	57
4.4. PODSTAWOWE BADANIE ECHOKARDIOGRAFICZNE	58
4.5. PRZEROST I PRZEBUDOWA.....	59
4.6. FUNKCJA SKURCZOWA LEWEJ KOMORY	61
4.7. FUNKCJA ROZKURCZOWA	61
4.8. ULTRADŹWIĘKOWA CHARAKTERYSTYKA TKANEK	62
5. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	66
6. STRESZCZENIE.....	67
7. SUMMARY.....	69
8. PIŚMIENNICTWO	70

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

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

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

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

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

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

IVSDs - *interventricular septal systolic diameter* / skurczowa grubość przegrody międzykomorowej

LAR - *long-acting repeatable* / długo działający analog somatostatyny

LGE - *late gadolinium enhancement* / późne wzmocnienie pokontrastowe po podaniu gadoliny

LK - lewa komora / *left ventricle (LV)*

LP - lewy przedsionek / *left atrium (LA)*

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

PF - *moderate LV diastolic dysfunction* / umiarkowana dysfunkcja rozkurczowa lewej komory

PWTs - *posteriori wall systolic thickness* / skurczowa grubość tylnej ściany lewej komory

RF - *severe LV diastolic dysfunction* / ciężka dysfunkcja rozkurczowa lewej komory

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

SR - *slow release* / analog somtostatyny o powolnym uwalnianiu

1. WSTĘP

1.1. *Akromegalia informacje ogólne, epidemiologia i patogeneza.*

Akromegalia jest wolno postępującą chorobą, którą charakteryzuje nadmierne wydzielanie hormonu wzrostu (GH – *growth hormone*). Szacowane rozpowszechnienie choroby wynosi ok. 40 przypadków na milion mieszkańców, z zapadalnością 3-4 nowych przypadków na milion na rok. Diagnoza biochemiczna opiera się na wykazaniu podwyższonego poziomu GH i IGF-1 (insulin-like growth factor- 1)[1]. Akromegalia spowodowana jest w 99% przypadków gruczolakiem przysadki mózgowej. Gruczolak uwidoczniany jest najczęściej w badaniu rezonansu magnetycznego mózgowia, jednakże niemożność uwidocznienia w badaniu obrazowym nie wyklucza rozpoznania akromegalii.

Gruczolaki w akromegalii są guzami, które wywodzą się z komórek somatotropowych. Guzy te składają się z komórek monoklonalnych, które powstają po wystąpieniu mutacji pojedynczych komórek. Niekontrolowany wzrost komórek gruczolaka produkującego GH, spowodowany jest w 40% mutacją białek, która prowadzi do ciągłej aktywacji receptora dla somatoliberyny- GHRH [4]. Następstwem tego jest nadmierna i niekontrolowana proliferacja komórek somatotropowych i niekontrolowana sekrecja hormonu wzrostu. W mniej niż 1% przypadków za nadmierne wydzielanie GHRH odpowiedzialny jest rakowiak oskrzela lub przewodu pokarmowego czy wyspiak trzustki. Nadmierne wydzielanie hormonu wzrostu prowadzi do zwiększonej syntezy w tkankach obwodowych i w wątrobie somatomedyny C nazywanej insulinopodobnym czynnikiem wzrostu typu 1 (insuline-like growth factor 1 – IGF-1). Powoduje on stymulację podziału tkanek docelowych, co doprowadza w efekcie do przerostu tkanek miękkich i kości. Makrogruczolaki stanowią 80% gruczolaków somatotropowych. Akromegalia może być również składową zespołu MEN1 [1-4].

1.2. Rozpoznanie

Rozpoznanie akromegalii stawiane jest na podstawie objawów klinicznych oraz hormonalnych. W diagnostyce laboratoryjnej największe znaczenie ma brak hamowania wydzielania GH w teście doustnego obciążenia 75 g glukozy. Wzrost poziomu IGF-1 powyżej normy dla płci i wieku to najczulszy test laboratoryjny. Poziom IGF-1 w granicach normy oraz GH $<4 \mu\text{g/l}$ w zasadzie wykluczają aktywną akromegalię. W przypadkach wątpliwych, brak zahamowania wydzielania GH poniżej $1 \mu\text{g/l}$ po teście doustnego obciążenia glukozą potwierdza diagnozę.

W diagnostyce obrazowej metodą najczęściej stosowaną do potwierdzenia obecności guza przysadki mózgowej jest rezonans elektromagnetyczny [1, 5] .

Tabela 1. Prawidłowe zakresy poziomu IGF-1 w surowicy w zależności od wieku oraz płci [89].

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

1.3. Wpływ GH na poszczególne układy

Akromegalia prowadzi do zniekształcenia wyglądu zewnętrznego i wielu powikłań układowych, lecz z uwagi na powolne narastanie objawów bywa często rozpoznawana dopiero po wielu latach trwania. Retrospektywne badania epidemiologiczne pokazują, że

diagnoza może być poprzedzona wieloma latami aktywnej choroby, choć w obecnych czasach diagnoza stawiana jest wcześniej [6].

W przebiegu akromegalii obserwowane są powikłania ze strony układu oddechowego takie jak obturacyjny bezdech senny czy upośledzenie drożności górnych dróg oddechowych. Również układ pokarmowy wykazuje anomalie w odpowiedzi na zwiększone stężenie hormonu wzrostu- pojawiają się polipy jelita grubego a także czynnościowe zaburzenia takie jak np. zaparcia. Częste bóle głowy czy zespół cieśni nadgarstka mogą być objawami akromegalii ze strony układu nerwowego. Układ wewnętrzwydzielniczy reaguje upośledzoną tolerancją glukozy lub cukrzycą, nadczynnością tarczycy czy hiperprolaktynemią. Akromegalii może towarzyszyć zespół MEN1: nadczynność przytarczyc oraz guzy trzustki. Obserwowane jest obniżenie libido, a nawet impotencja. Poza negatywnymi skutkami wysokich poziomów GH i krążących IGF, sama masa guza może powodować ucisk nerwu lub skrzyżowania nerwów wzrokowych, porażenie nerwów czaszkowych, ból głowy, wodogłowie, a także różne stopnie niewydolności funkcji przysadki mózgowej [7] [8].

Przez lata badania epidemiologiczne pokazywały wiele dowodów, iż akromegalia może zwiększać ryzyko nowotworzenia oraz, że nowotwory złośliwe są trzecią co do częstości przyczyną śmierci u pacjentów z tym schorzeniem [9-15]. Niedawno zidentyfikowany związek pomiędzy działaniem IGF a ludzkimi nowotworami dodatkowo przekonał wielu badaczy, że zrozumienie roli GH/IGF w tworzeniu się guzów może wyjaśnić zwiększone występowanie nowotworów złośliwych u pacjentów z akromegalią.

1.4. *Wpływ akromegalii na układ krążenia*

Hormony GH oraz IGF-1 wpływają na kardiomiocyty w sposób bezpośredni i pośredni. Receptory dla GH i IGF-1 występują w kardiomiocytach [17], IGF-1 powoduje hipertrofię hodowanych kardiomiocytów szczura [18] oraz opóźnia apoptozę [19]. GH i IGF-1 mają również wpływ bezpośredni na kurczliwość mięśnia serca poprzez zwiększanie stężenia wapnia wewnątrzkomórkowo oraz przez ulepszanie wrażliwości miofilamentów na wapń [20] [21]. Główną konsekwencją podwyższonego poziomu GH i IGF-1 w przebiegu akromegalii ze strony układu sercowo-naczyniowego jest przerost mięśnia lewej komory.

Zmiany, które zachodzą w sercu w przebiegu akromegalii prowadzą do stanu określanego mianem kardiomiopatii akromegalicznej. Rozwija się ona w trzech fazach. Faza wczesna to wstępny przerost mięśnia serca, który wiąże się ze wzrostem masy mięśnia lewej i prawej komory. W tej fazie również często dochodzi do przyspieszenia akcji serca i zwiększenia objętości wyrzutowej. W drugiej fazie choroby wraz z nasileniem przerostu mięśnia serca pojawiają się zaburzenia funkcji rozkurczowej pod postacią zwolnionej relaksacji mięśnia lewej komory, a następnie stopniowe włóknienie mięśnia sercowego. Końcowym etapem nieleczonej choroby jest kardiomiopatia endokrynną, która przebiegać może z uszkodzeniem spoczynkowej funkcji skurczowej mięśnia lewej komory, poszerzeniem jam serca oraz objawami niewydolności serca.

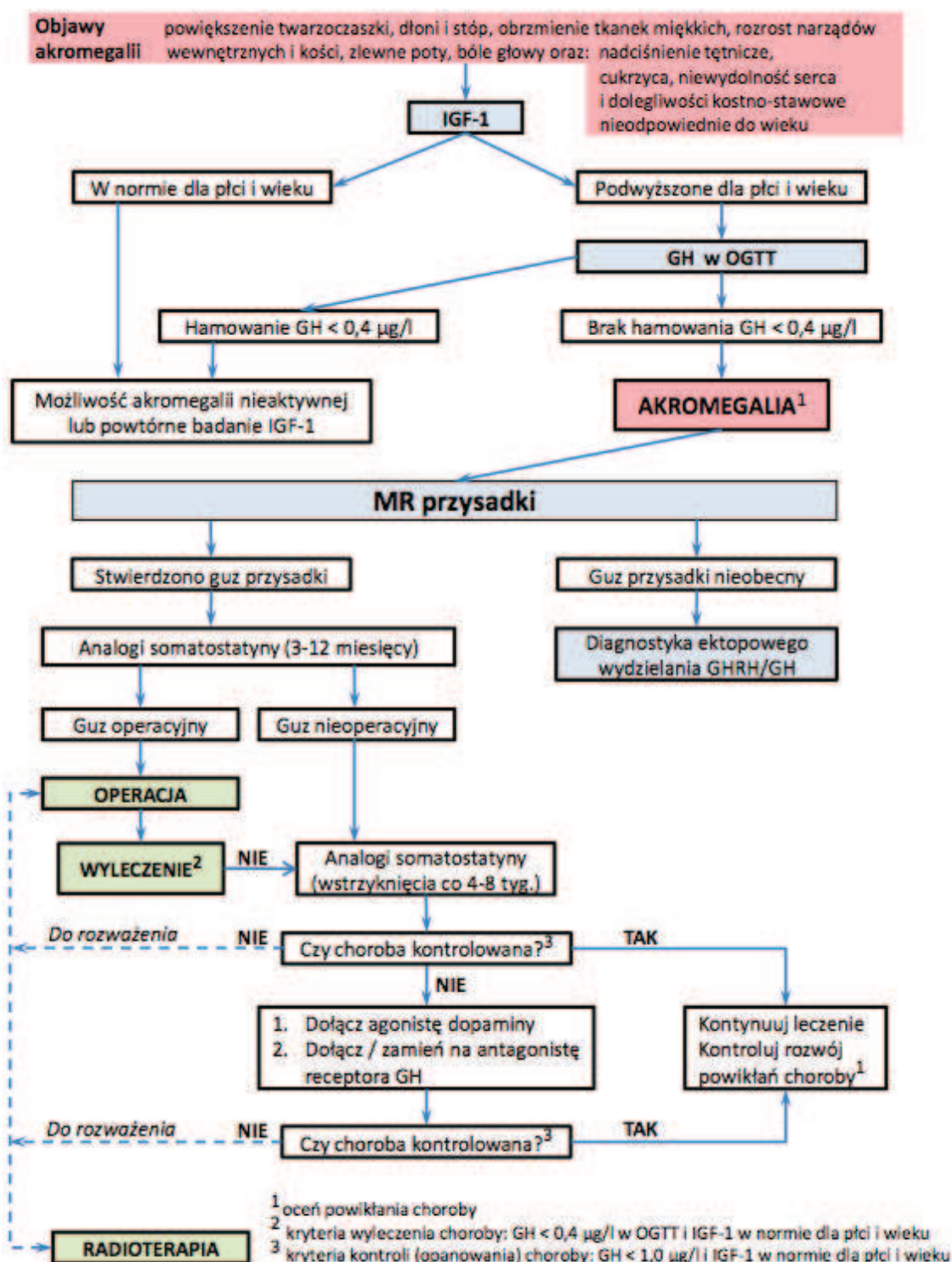
Zaburzenia rytmu serca, takie jak dodatkowe pobudzenia komorowe, napadowe migotanie przedsionków, zespół chorego węzła zatokowego, napadowa tachykardia nadkomorowa czy bloki przewodnictwa wewnątrzkomorowego są również częściej obserwowane u chorych z aktywną akromegalią w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną, szczególnie podczas aktywności fizycznej [22] [23].

Występowanie wad zastawkowych jest niedoszacowane. Lie i Grosman [24] odkryli nieprawidłowości zastawek mitralnej i aortalnej w 19% badań autopsyjnych chorych na akromegalię. Nieliczne badania wykazały zwiększone występowanie niedomykalności zastawek aortalnej i mitralnej u pacjentów z akromegalią [25] [26]. W badaniu Colao i Ferone [11] po raz pierwszy wykazano zwiększone prawdopodobieństwo dysfunkcji zastawek u pacjentów z aktywną akromegalią.

W przypadku niekontrolowanej akromegalii, skurczowa niewydolność serca może rozwijać się jako najbardziej schyłkowa postać kardiomiopatii akromegalicznej i jest zwykle obserwowane u pacjentów ze współistniejącym nadciśnieniem lub z chorobą zastawek serca [27] [28].

Celem leczenia akromegalii jest normalizacja poziomu GH oraz IGF-1, co prowadzi do zmniejszenia śmiertelności.

1.5. Metody leczenia



Rycina 1: Algorytm terapeutyczny (wytyczne leczenia akromegalii, za zgodą Polskiego Towarzystwa Endokrynologii) [29].

1.5.1. *Leczenie farmakologiczne*

Analogi somatostatyny są w chwili obecnej najszerzej stosowanymi lekami do kontroli akromegalii. Oktreotyd jest to cykliczny oktapeptyd wykazujący silne powinowactwo do receptorów somatostatyny, co jest szeroko stosowane w leczeniu akromegalii z bardzo dobrym efektem [46]. Podawanie oktreotydu podskórnie w dawce 100-250 µg co osiem godzin przez sześć miesięcy redukuje poziom GH poniżej 5 µg/litr w 53% oraz normalizuje poziom IGF-1 w 68% (115 pacjentów włączonych w wieloośrodkowym badaniu) [47].

Metaanaliza 466 pacjentów pokazała, iż oktreotyd obniżał poziom GH poniżej 2.5 µg/litr w 29.2%, normalizował poziom IGF-1 w 39.9%, oraz redukował rozmiar guza (>20% redukcji w najdłuższym wymiarze) u 38.6% pacjentów [8].

Większość klinicznych objawów akromegalii takie jak: bóle głowy, zmęczenie, pocenie się czy obrzęk tkanek miękkich ulegają zmniejszeniu już po podaniu pierwszych dawek oktreotydu.

Lanreotyd jest również analogiem somatostatyny, którego profil powinowactwa jest podobny do oktreotydu, podobnie również obniża poziom GH i IGF-1 [8] [45].

Preparaty depot są kolejnym sposobem leczenia farmakologicznego analogami somatostatyny. Długo działający oktreotyd (long- acting repeatable- LAR), Lanreotyd o powolnym uwalnianiu (slow release-SR) czy Lanreotyd Autogel podawane domięśniowo lub głęboko podskórnie co 2-6 tygodni spowodowały dalszą poprawę efektywności leczenia akromegalii [45]. Colao i współpracownicy opisali zmniejszenie rozmiarów guza przysadki, od zmniejszenia niewielkiego do znacznego, u 80% z 15 pacjentów z nowo rozpoznaną akromegalią, którzy leczeni byli przez 12 miesięcy wyżej wymienionymi lekami, co sugeruje możliwości ich stosowania w terapii podstawowej gruczolaków inwazyjnych [47]. Dane te zostały potwierdzone przez wyniki prospektywnego, wieloośrodkowego badania, które wykazało zmniejszenie guza u wszystkich 27 pacjentów z nowo zdiagnozowaną akromegalią z medianą redukcji objętości guza w 49% przy mikrogruczolakach i 43% w makrogruczolakach [48]. Jednakże, z uwagi na znaczną zmienność redukcji guza, która opisywana była w powyższym badaniu, trudno jest oszacować odpowiedź na leczenie

wolno uwalniającymi preparatami analogów somatostatyny. Oba leki w formie depot są dość dobrze tolerowane ale efekty uboczne obserwowane były u do 50% pacjentów po krótkim czasie leczenia, co często skutkowało zaniechaniem terapii [45] [46] [8].

Nowe leki z grupy ligandów receptora somatostatyny charakteryzują się lepszym wiązaniem z receptorem (np. pasireotyd). W porównaniu z oktretydem pasireotyd ma znacznie dłuższy czas półtrwania (2 godz. vs 27 godz.). W tej grupie znajdują się ponadto leki, które są multireceptorowym ligandem jak somatorim. Lek ten jest równie skuteczny jak oktreotyd, ale bez negatywnego efektu na metabolizm glukozy. Częstka ta wykazuje efekt hamowania GH z bardzo niskim efektem hamującym działanie insuliny in vitro [39].

Najnowsza grupa leków przeznaczonych do leczenia akromegalii bazuje na blokowaniu aktywności receptora dla GH (GH-R), hamując w ten sposób syntezę IGF-1 [30]. Trainer i wsp. w badaniu porównującym trzy grupy pacjentów otrzymujących antagonistę GH w porównaniu z placebo, opisali znaczący spadek poziomu w surowicy IGF-1 w zależności od dawki leku. Obserwowano to we wszystkich trzech badanych grupach pacjentów otrzymujących lek w różnych dawkach, a w grupie, która otrzymywała najwyższą dawkę (20 mg) osiągnięto poziom IGF-1 w granicach normy w zależności od wieku [31]. Obecnie lekiem dostępnym w terapii jest Pegvisomant. Normalizuje on stężenie IGF-1 maksymalnie u 97% pacjentów. Opisywano, iż kombinowana terapia z SR Lanreotyd jest prawie równie skuteczna jak monoterapia Pegvisomantem, ale może być znacznie bardziej ekonomicznie opłacalna. Lek jest dobrze tolerowany, a ryzyko wznowy guza podczas leczenia wydaje się być niskie.

Grupą leków stosowanych do leczenia akromegalii są również agoniści dopaminy. Pierwszym, i nadal najszerzej stosowanym lekiem z tej grupy jest bromokryptyna. Jaffe i wsp. opisali obniżenie poziomu GH poniżej 10 $\mu\text{g/litr}$ u 50% pacjentów oraz poniżej 5 $\mu\text{g/litr}$ u 10–20% chorych, włączonych do metaanalizy z 28 publikacji [49]. Opisano poprawę stanu klinicznego u 70% pacjentów, natomiast zmniejszenie wielkości guza było rzadkie. Konieczne było stosowanie wysokich dawek bromokryptyny (10-20 mg/d) z częstymi efektami ubocznymi [50]. Agoniści dopaminy, stosowani w monoterapii, powinni być rozważani jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z relatywnie niskim poziomem GH i IGF-1 z uwagi na niski koszt leczenia oraz doustną drogę podania. Ponadto mogą być one bardziej skuteczne u pacjentów, u których gruczolak wydziela również prolaktynę.

Tabela 2: Działania niepożądane leczenia farmakologicznego akromegalii

Działania niepożądane	Analogi somatostatyny	Agoniści dopaminy	Pegvisomant
Częste	Zaczerwienienie w miejscu iniekcji Obrzęk miejsca iniekcji Nudności/wymioty Spadek apetytu Dyskomfort w jamie brzusznej Wzdęcia Biegunka Kamica żółciowa Nieprawidłowa tolerancja glukozy Łysienie Bradykardia	Nudności/wymioty Bóle głowy Senność Oczopląs Biegunki/ zaparcia Skurcz naczyń krwionośnych Obrzęki Zaburzenia snu	Ból głowy Senność Oczopląs Biegunki/ zaparcia Drżenia Nudności/wymioty/ wzdęcia Nadmierne pocenie Hipercholesterolemia/ hiperglikemia Przyrost masy ciała Nadciśnienie tętnicze Zaburzenia funkcji wątroby
Rzadkie	Bradykardia Zapalenie trzustki Ostre zapalenie wątroby Niedobór witaminy B12 Zaburzenia funkcji wątroby	Halucynacje Psychozy Dysfunkcje zastawek Zaburzenia funkcji wątroby	Narkolepsja/ Zaburzenia snu Zaburzenia widzenia Gorączka Bezdech Hematuria/proteinuria/poliuria

1.5.2. *Leczenie Chirurgiczne*

Optymalnym sposobem leczenia akromegalii powinna być możliwość usunięcia guza z pozostawieniem prawidłowego funkcjonowania przysadki mózgowej, przywrócenie normalnej sekrecji GH i IGF-1 oraz, co za tym idzie, łagodzenia objawów akromegalii [8]. Opcje leczenia jakie obecnie są dostępne obejmują leczenie chirurgiczne, naświetlanie, farmakoterapię analogami somatostatyny, agonistami dopaminy czy analogami GH, przez blokowanie GH-R [30] [31] [32].

Kryteriami wyleczenia, podczas stosowania wszystkich metod, oprócz leczenia analogami GH, jest dobowy średni poziom GH < 2,5 µg/l, nie więcej niż 1 µg/l po teście obciążenia glukozą oraz poziom krążącego IGF-1 prawidłowy dla wieku i płci [33]. Chirurgiczne usunięcie guza przez zatokę klinową pozostaje najważniejszą metodą w leczeniu guzów wydzielających GH. Pozostaje ono metodą z wyboru, lecz powinno być wykonywane jedynie w doświadczonych ośrodkach. Wyniki leczenia chirurgicznego są najlepsze w mikrogruczolakach oraz odgraniczonych makrogruczolakach, a są niezadowalające w dużych gruczolakach i guzach inwazyjnych [34] [16] [35] [8]. Remisja endokrynologiczna po leczeniu chirurgicznym występuje u 72% chorych z mikrogruczolakiem, 50% z makrogruczolakiem i jedynie 17% z dużym gruczolakiem [36]. Natomiast według U. Plockinger remisja taka uzyskiwana jest jedynie u ok. 60% wszystkich pacjentów leczonych operacyjnie [37]. Ponadto wykazano, że średni wskaźnik okołooperacyjnej śmiertelności jest niski (0,9%). Najczęstszymi powikłaniami była niedoczynność przedniego płata przysadki oraz cukrzyca (odpowiednio 19,4% i 17,8%). Powikłania takie jak wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego (3,9%), uszkodzenie tętnic szyjnych, uszkodzenia podwzgórza, utrata wzroku opisywane były bardzo rzadko (1-2%) [38]. W innym badaniu, niedoczynność przysadki mózgowej była opisywana jako najczęstsze z powikłań u chorych z makrogruczolakiem (30%) [39]. Istnieją duże kontrowersje na temat krótkiego przedoperacyjnego leczenia farmakologicznego [8] [40]. W badaniu Colao i Ferone [41] obserwowano, iż 6 miesięczne leczenie oktreotydem przedoperacyjnie poprawiało parametry metaboliczne i hemodynamiczne oraz zmniejszało długość hospitalizacji u operowanych chorych z akromegalią [42]. Nowe metody endoskopowego usuwania przysadki mózgowej przez jedno nozdrze wydają się redukować

uszkodzenia nosa i zatoki klinowej [43]. Wydaje się również, iż pooperacyjne powikłania z użyciem powyższej metody są znacząco rzadsze w porównaniu z metodą klasyczną [44].

U pacjentów z guzem przysadki wydzielającym GH, u których leczenie operacyjne jest przeciwwskazane lub było nieskuteczne, a leczenie farmakologiczne nie przyniosło zamierzonego efektu, metodą leczenia pozostaje naświetlanie [45]. Używane są różne metody naświetlań i wydaje się, iż poziom wyleczeń jest podobny. Leczenie radioterapią może obniżyć stężenie GH i IGF-1 w surowicy oraz zmniejszyć wielkość guza, jednak efekty pojawiają się po pewnym czasie, a ponadto często opisywanym działaniem niepożądanym jest niedoczynność przysadki mózgowej, rzadziej uszkodzenie nerwów wzrokowych. W chwili obecnej wskazania do naświetlań uległy znacznemu ograniczeniu [13] [14].

1.6. Rokowanie

Wysoki poziom GH i idące za tym nadciśnienie tętnicze oraz choroby serca przyczyniają się do złego rokowania i są czynnikami determinującymi śmiertelność w akromegalii.

Obniżenie poziomu GH poniżej 5 mU / l (<2,5 mg / litr) uważane jest za korzystne rokowniczo [19,20] [51] [33]. W związku z tym sugeruje się, że całkowita śmiertelność pacjentów z akromegalią jest skorelowana ze stopniem obniżenia poziomu hormonu wzrostu [15] [18]. Umieralność na nowotwory złośliwe, jeśli wydzielanie GH jest dobrze kontrolowane, plasuje się na podobnym poziomie, co w populacji bez akromegalii [14, 15].

1.7. Ultradźwiękowa charakterystyka tkanek

Prace nad zastosowaniem techniki ultradźwiękowej w medycynie rozpoczęły w latach czterdziestych ubiegłego wieku. Początkowo wykorzystywano reflektoskopy (defektoskopy), które przeznaczone były pierwotnie do wykrywania wad materiałowych. Diagnostyczne ultrasonografy zaczęto stosować od 1951 roku i od tamtego czasu obserwuje się ciągły rozwój techniczny oraz wzrost zastosowania do diagnostyki ultradźwięków. Obecnie zastosowania w medycynie są główną siłą napędową postępu technologicznego w obszernym zastosowaniu techniki ultradźwiękowej [52].

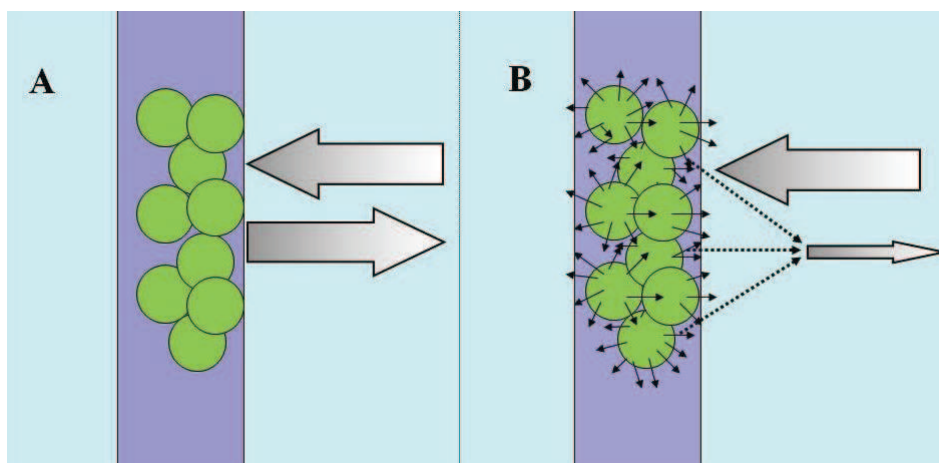
Jedną z technik ultradźwiękowych stosowanych w medycynie jest pomiar natężenia wstecznie rozproszonych fal ultradźwiękowych od składników miokardium w kierunku głowicy (**IBS** - *integrated backscatter*). Przy zastosowaniu uproszczenia tę technikę pomiaru można określić jako ultradźwiękową charakterystykę tkanek (*ultrasonic tissue characterization*) [4]. Parametrem, który jest najczęściej analizowanym w piśmiennictwie jest zmienność natężenia w cyklu serca (skurczowo-rozkurczowa) wstecznie rozproszonych ultradźwięków (**CVIBS** - *cyclic variation of integrated backscatter*) [38, 39, 53, 54].

Fale ultradźwiękowe rozchodzą się w tkankach przede wszystkim jako fale podłużne, a ich prędkość rozchodzenia ($v \approx 1540$ m/s w miękkich tkankach ludzkich) zależna jest od różnorodnych parametrów środowiska takich jak: impedancja akustyczna oraz gęstość ośrodka. Fale ultradźwiękowe rozchodząc się w tkankach podlegają kilku procesom: załamaniu, odbiciu, atenuacji i rozproszeniu.

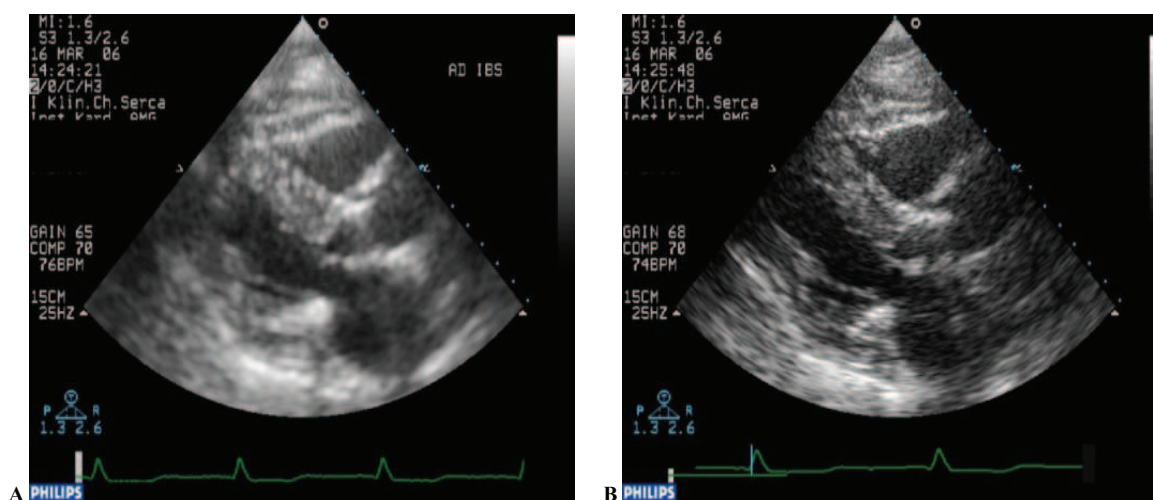
W echokardiografii powstawanie obrazu odbywa się poprzez odbijanie ultradźwięków od granic ośrodków o różnej gęstości. Dzieje się tak, kiedy długość struktur, które obrazujemy jest dłuższa od długości fali ultradźwiękowej. Kiedy ultradźwięki trafiają na przeszkodę w środowisku niejednorodnym, a jej rozmiar jest mniejszy niż długość fali ultradźwiękowej (np. składniki morfotyczne krwi czy włókna), ultradźwięki wytwarzane przez głowicę echokardiografu ulegają rozproszeniu we wszystkich kierunkach. Część fal rozproszonych wraca wstecznie do głowicy, co wykorzystywane jest w obrazowaniu metodą dopplera, służącą do pomiaru przepływu krwi (fale ultradźwiękowe ulegają rozproszeniu po odbiciu od wielu mniejszych składników krwi).

Analizowanie natężenia wstecznie rozproszonych fal ultradźwiękowych od składników miokardium w kierunku głowicy sygnału odbitego od tkanek jest wieloetapowym procesem, a służą do tego fale wstecznie rozproszone w kierunku głowicy od struktur śródmiąższowych. W używanym przeze mnie module do analizy ilościowej ultradźwiękowej charakterystyki tkanek brane pod uwagę w analizie są sygnały, które są rozproszone jedynie w mięśniu serca z pominięciem ultradźwięków odbitych od granic ośrodków takich jak krew-tkanka czy tkanka płyn-osierdziowy [4]. Bramkę próbkującą umieszczamy w tym celu, w taki sposób aby uzyskać sygnał wstecznie rozproszony od wybranego fragmentu mięśnia serca. Należy pamiętać aby unikać umieszczania bramki na granicy ośrodków np. miokardium- krew. Sygnał bramkowany odpowiada objętości tkanki,

która oznaczona jest długością bramki i poprzecznym przekrojem fali ultradźwiękowej. Kolejno aparat wykonuje analizę Fourier'a odebranego sygnału, co pozwala określić spektrum mocy sygnału ultradźwiękowego. Aby ocenić bezwzględną ilość energii, która zawarta jest w sygnale, widmo jego jest normalizowane do widma o znanej mocy.



Ryc.2. **A** – schemat powstanie obrazu w klasycznej echokardiografii poprzez odbicie fal ultradźwiękowych od granicy ośrodków o różnej gęstości; **B** – schemat powstania obrazu w module ultradźwiękowej charakterystyki tkanek w wyniku wstecznego rozproszenia fal ultradźwiękowych przez składniki morfotyczne tkanki



Ryc. 3. Projekcja przymostkowa w osi długiej uzyskana u tego samego pacjenta: **A** – ultradźwiękowa charakterystyka miokardium; **B** – tradycyjny echokardiogram

Natężenie wstecznie rozproszonych fal ultradźwiękowych podlega zmianom dynamicznie podczas cyklu pracy serca. Podczas skurczu obserwowany jest spadek wartości natężenia IBS, podczas rozkurczu obserwowany jest wzrost wartości natężenia IBS [40]. W piśmiennictwie opisuje się, iż wartości CVIBS w odpowiednich stanach patologicznych są różne od wartości uzyskiwanych przy analizie zdrowego mięśnia serca. Stany patologiczne charakteryzują się między innymi zmianą strukturalną mięśnia serca, śródmięszkowej tkanki łącznej czy zaburzeniami przepływu krwi przez miokardium [55]. Opisuje się, iż właśnie różne składniki mięśnia serca mogą w znaczący sposób wpływać na jego właściwości akustyczne. Jednym ze składników, który znacząco wpływa na sygnał IBS jest kolagen. Ponadto ilość płynu zawartego w tkance oraz ilość przepływającej krwi mają również wpływ na wartości sygnału IBS [42] [45] [44].

Mimo, iż wartość kliniczna CVIBS nie została precyzyjnie określona, w piśmiennictwie ukazało się wiele prac traktujących o zastosowaniu tych pomiarów w praktyce klinicznej. Opisywano spadek wartości CVIBS w obszarze uszkodzenia w wyniku zawału mięśnia sercowego [56, 57]. Zmniejszenie wartości CVIBS opisywano także w niedokrwionym mięśniu sercowym [58]. Również przy próbie oceny żywotności miokardium wykorzystanie tego parametru zostało opisane [59]. Wykazano zachowanie zmienności IBS w cyklu pracy serca w żywotnym miokardium, mimo obserwowanych w tym zakresie zaburzeń kurczliwości po zawale mięśnia serca [39]. Wykazano również współzależność różnicy skurczowo- rozkurczowej IBS ze stopniem zwłóknienia i zaniku komórek mięśnia serca u pacjentów z DCM. Fijałkowski i wsp. wykazali, iż u pacjentów dializowanych z powodu przewlekłej niewydolności nerek przed wykonaniem dializy obserwowana jest paradoksalnie wyższe CVIBS z uwagi na większą ilość wody w miokardium, po wykonaniu dializy obserwowano spadek wartości CVIBS [44]. Pacjenci z przerostem mięśnia lewej komory również zostali poddani analizie, w której wykazano różnice w wartościach CVIBS u grupy kontrolnej z fizjologicznym przerostem lewej komory w porównaniu do wartości CVIBS grupy pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [60, 61].

Wartości IBS determinowane są przede wszystkim przez zmiany strukturalne, w szczególności przez ilość i jakość tkanki łącznej zawartej w mięśniu sercowym, co zostało potwierdzone w piśmiennictwie traktującym o korelacji parametrów IBS ze stopniem zwłóknienia miokardium w biopsjach mięśnia lewej komory. Najlepiej dodatnio korelującą ze stopniem zwłóknienia miokardium jest opisywana absolutna wartość natężenia

końcowo- rozkurczowego IBS [60, 62, 63] [64]. CVIBS, czyli cykliczna skurczowo-rozkurczowa zmienność IBS, jest odzwierciedleniem wewnętrznej zdolności mięśnia serca do skurczu, która jest pochodną warunków zewnętrznych tj. przeciążenie ciśnieniowe lewej komory oraz zmian strukturalnych odnoszących się do samego miokardium [62].

Istnieje niewiele piśmiennictwa, dotyczącego wykorzystania ultrasonograficznej charakterystyki tkanek do oceny mięśnia lewej komory u pacjentów z przerostem mięśnia spowodowanym inną przyczyną niż przeciążenie ciśnieniowe. Stało się to przyczynkiem do kontynuacji pracy Naszej Kliniki nad ultrasonograficzną charakterystyką tkanek. W pracy tej, prócz standardowej oceny echokardiograficznej, zostanie wykorzystana właśnie ta metoda do oceny mięśnia lewej komory oraz wpływu leczenia na lewą komorę u pacjentów z akromegalią.

2. MATERIAŁ I METODY

2.1. Grupa badana

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 2004-2012 celem ostatecznej diagnostyki akromegalii i przeprowadzenia ewentualnego leczenia.

Kryteria włączenia: wiek >18 roku życia, zgoda na udział, potwierdzenie aktywnej i nieleczonej do czasu pierwszego badania echo formy akromegalii, planowane leczenie chirurgiczne poprzez zabieg operacyjny usunięcia gruczolaka przysadki.

Kryteria wyłączone: ektopowe wydzielanie hormonu wzrostu lub zespół MEN 1, niediagnostyczne obrazy echokardiograficzne serca.

Początkowo grupę pacjentów z akromegalią zdiagnozowaną *de novo* stanowiło 46 pacjentów, którzy leczeni byli w Klinice Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych GUMed. Do projektu zostało włączonych 28 chorych, którzy poddani zostali zabiegowi operacyjnemu usunięcia gruczolaka przysadki. Z badania zostały wyłączone trzy osoby z powodu farmakoterapii rozpoczętej przed pierwszym badaniem echokardiograficznym.

Ostateczną grupę poddaną analizie stanowiło 25 pacjentów z rozpoznaniem akromegalii, w tym 14 kobiet (56%), wiek średni 51 lat (+/-17).

W grupie badanej wszyscy pacjenci przed operacją usunięcia guza przysadki mózgowej mieli aktywną postać akromegalii. Rozpoznanie czynnej postaci choroby opierało się na objawach klinicznych, hormonalnych i radiologicznych. W diagnostyce hormonalnej podstawowe znaczenie ma brak zahamowania wydzielania GH (poziom > 1 µg/l) po doustnym obciążeniu 75 g glukozy oraz stężenie IGF-1 w surowicy powyżej normy dla płci i wieku. Wszyscy chorzy byli leczeni operacyjnie poprzez usunięcie przezklinowe gruczolaka przysadki mózgowej. Pierwsze badanie echokardiograficzne było wykonane przy rozpoznaniu choroby, przed włączeniem jakiegokolwiek leczenia. Badanie kontrolne zostało wykonane co najmniej sześć miesięcy od zabiegu operacyjnego przysadki mózgowej.

2.2. Badanie echokardiograficzne

Badanie echokardiograficzne rutynowe jako element oceny stanu pacjentów, składało się z oceny przerostu lub przebudowy LK oraz oceny funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory. Obrazy uzyskane były w sposób typowy w projekcjach: przymostkowej w osi długiej i krótkiej oraz koniuszkowej, cztero-, dwu- i trójjamowej, zgodnie z zaleceniami wytycznych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) [65] i Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiograficznego [88]. Oceniane były wymiary lewej komory, masa LK oraz jej geometria. Objętość jamy lewej komory oraz frakcję wyrzutową lewej komory obliczone zostały metodą Simpsona.

2.2.1. Standardowe badanie echokardiograficzne

Badanie echokardiograficzne składało się z oceny budowy i czynności lewej komory. Zarejestrowane było przy pomocy aparatu Philips Sonos 5500 z oprogramowaniem wersja D2.0, wyposażonym w głowicę s3 o częstotliwości w zakresie 1,3 – 3,6 MHz.

W echokardiograficznym badaniu przezklatkowym zastosowano następujące projekcje:

- a) Przymostkowa w osi długiej (sonda w okolicy czwartego międzyżebrza przy lewym brzegu mostka) z uwidocznieniem
 - lewego przedsionka, zastawki dwudzielnej, drogi napływu i odpływu lewej komory, tętnicy głównej z zastawką;
 - drogi odpływu prawej komory, pnia płucnego i jego zastawki; prawego przedsionka, zastawki trójdzielnej i drogi napływu prawej komory.
- b) Przymostkowa w osi krótkiej (sonda jak wyżej)
 - naczyniowa – z uwidocznieniem opuszki aorty, drogi odpływu prawej komory, pnia płucnego i jego zastawki

- na poziomie zastawki aortalnej – z uwidocznieniem przedsionków, zastawki trójdzielnej i drogi napływu prawej komory;
 - na poziomie zastawki mitralnej;
 - na poziomie mięśni brodawkowatych.
- c) Koniuszkowa (sonda w okolicy uderzenia koniuszkowego)
- czterojamowa;
 - pięciojamowa;
 - dwujamowa;
 - trójjamowa [65].

W projekcji przymostkowej w osi długiej wykonano pomiary wymiaru końcowo-rozkurczowego lewej komory (LVDd), rozkurczowej grubości przegrody międzykomorowej (IVSd) i rozkurczowej grubości tylnej ściany lewej komory (PWd) oraz wymiaru końcowo-skurczowego lewej komory (LVDS) dokonano na szczycie wychylenia skurczowego przegrody międzykomorowej. Dane te wykorzystałam do oceny budowy i czynności lewej komory [47, 66]. Frakcja wyrzutowa oraz objętości lewej komory została wykorzystana, zalecana przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, dwupłaszczyznowa metoda Simpsona. Masa lewej komory wyrażona w gramach została obliczona ze wzoru zaproponowanego przez Devereaux z uwzględnieniem korekcji anatomicznej [40].

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

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

LVM zostało zindeksowane do masy ciała (LVMI) [5, 42, 43]. Najszerzej używaną do wyliczenia BSA jest formuła Du Bois: **$BSA = 0,007184 \times W^{0,425} \times H^{0,725}$**

W literaturze używane jest wiele kryteriów, które opisują przebudowę mięśnia serca. W tej pracy użyto najczęściej prezentowana [44] [67, 68] [88].

W badaniu echokardiograficznym 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 [69].

Względną grubość ściany mięśnia lewej komory (RWT) obliczono ze wzoru:

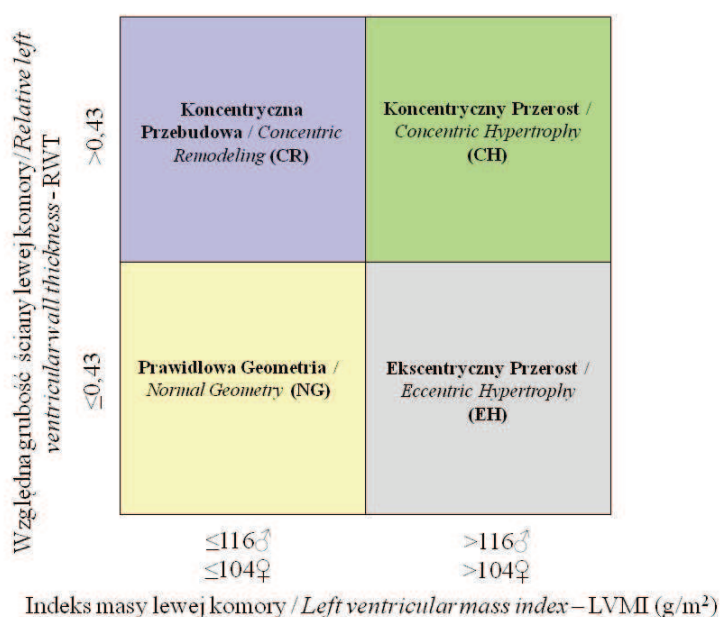
$$RWT = 2 \times \frac{PWTd}{LVDd}$$

gdzie: PWTd- grubość rozkurczowa tylnej ściany, LVDd-wymiar rozkurczowy LK.

Za normę uznano wartość RWT <0,43.

Typy przebudowy mięśnia lewej komory:

- a) typ prawidłowy: LVMI ≤ 116 g/m² dla mężczyzn a ≤ 104 g/m² dla kobiet i RWT ≤ 0,43
- b) przebudowa koncentryczna: LVMI ≤ 116 g/m² dla mężczyzn a ≤ 104 g/m² dla kobiet i RWT > 0,43
- c) przerost koncentryczny: LVM > 116 g/m² dla mężczyzn a > 104 g/m² dla kobiet i RWT > 0,43
- d) przerost ekscentryczny: LVM > 116 g/m² dla mężczyzn a > 104 g/m² dla kobiet i RWT ≤ 0,43



Ryc.4. Typy przebudowy i przerostu mięśnia LK w zależności od LVMI i RWT [88].

2.2.2. Funkcja rozkurczowa

W projekcji koniuszkowej czterojamowej przy pomocy Dopplera pulsacyjnego zostały ocenione parametry napływu mitralnego takie jak: fale E i A (prędkości wczesnego i późnego napełniania), czas deceleracji fali E oraz czas trwania fali A. Z napływu z żył płucnych oceniono szczytową prędkość skurczową, szczytową prędkość rozkurczową. Dopplerem tkankowym (TDE) oceniono wczesnorozkurczową prędkość pierścienia mitralnego (fala e), która wyliczona została jako średnia arytmetyczna pomiarów TDE od strony przegrody międzykomorowej i ściany bocznej. Obliczono stosunek E/e' [70]. Pomiary te wykonano przed i po zabiegu operacyjnym usunięcia guza przysadki mózgowej. Według wytycznych oceny dysfunkcji rozkurczowej lewej komory użyto klasyfikacji: normalny napływ mitralny, napływ o charakterze zwolnionej relaksacji, napływ pseudonormalny oraz napływ restrykcyjny [71].

Tabela 3. Typy dysfunkcji rozkurczowej [72].

Typy dysfunkcji rozkurczowej LK	Napływ mitralny		Napływ z żył płucnych		Czas Ar – czas A (ms)
	E/A	DT(ms)	S/D	Ar(ms)	
Prawidłowa	1-2	150-200	≥ 1	$< 0,35$	< 20
Łagodna	< 1	> 200	≥ 1	$< 0,35$	< 20
Umiarkowana	1-2	150-200	0,5-1	$\geq 0,35$	≥ 20
Ciężka	> 2	< 150	$< 0,5$	$\geq 0,35$	≥ 20

2.2.3. Ultradźwiękowa charakterystyka tkanek

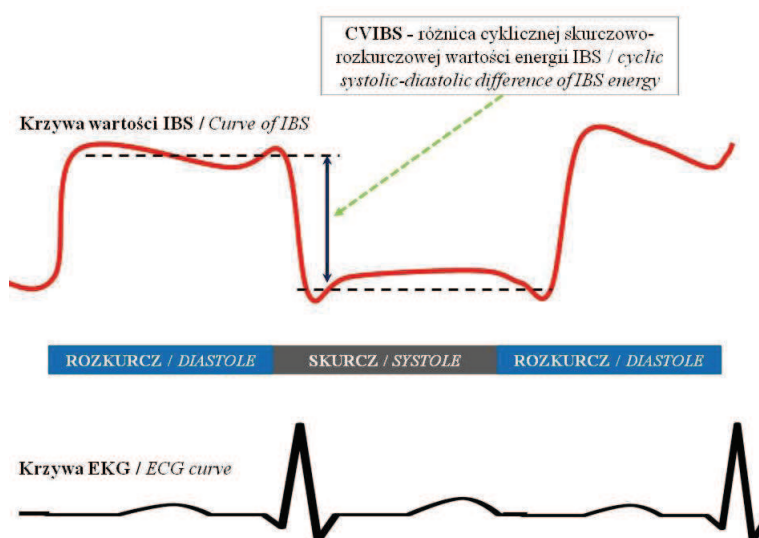
Do oceny ultradźwiękowej charakterystyki tkanek, z projekcji przymostkowej w osi długiej, u każdego z badanych, wybrane zostały dwa fragmenty mięśnia sercowego (ROI-*region of interest*): segment środkowy przegrody międzykomorowej oraz segment

środkowy ściany tylnej. Bramka próbkująca o kształcie elipsy była w jednakowym rozmiarze u wszystkich chorych, próbkowano mięsień lewej komory z częstotliwością 30Hz. Ustawiana była unikając ech granic wsierdzia oraz punktowych, jasno świecących obszarów w obrębie mięśnia lewej komory [90]. Bramka próbkująca ustawiana była ręcznie i dopasowywana do poszczególnych klatek obrazu, tak aby analizie został poddany ten sam fragment mięśnia w trakcie całego cyklu serca. Wartość IBS oceniana była z każdego ROI podczas jednego cyklu serca a następnie uśredniana dla skurczowej (IBSes) i rozkurczowej (IBSed) wartości z czterech kolejnych cykli.

Parametrem mającym, według piśmiennictwa, największe zastosowanie jest cykliczna zmienność natężenia fal rozproszonych (CVIBS) obliczana według wzoru:

$$CVIBS = IBS_{ed} - IBS_{es}$$

dla przegrody międzykomorowej oraz dla ściany tylnej mięśnia lewej komory. Według piśmiennictwa za normę przyjmujemy wartość $CVIBS > 6$ dB [90].



Ryc. 5. Schematyczne przedstawienie obliczania wartości CVIBS (za zgodą dr hab. M. Fijałkowskiego [4]).

Wszystkie badania zostały zarchiwizowane na dyskach magneto-optycznych oraz zanalizowane przy użyciu modułu *Acoustic Densitometry Agilent Technologies* dla aparatu Philips Sonos 5500.

2.3. *Metody analizy statystycznej*

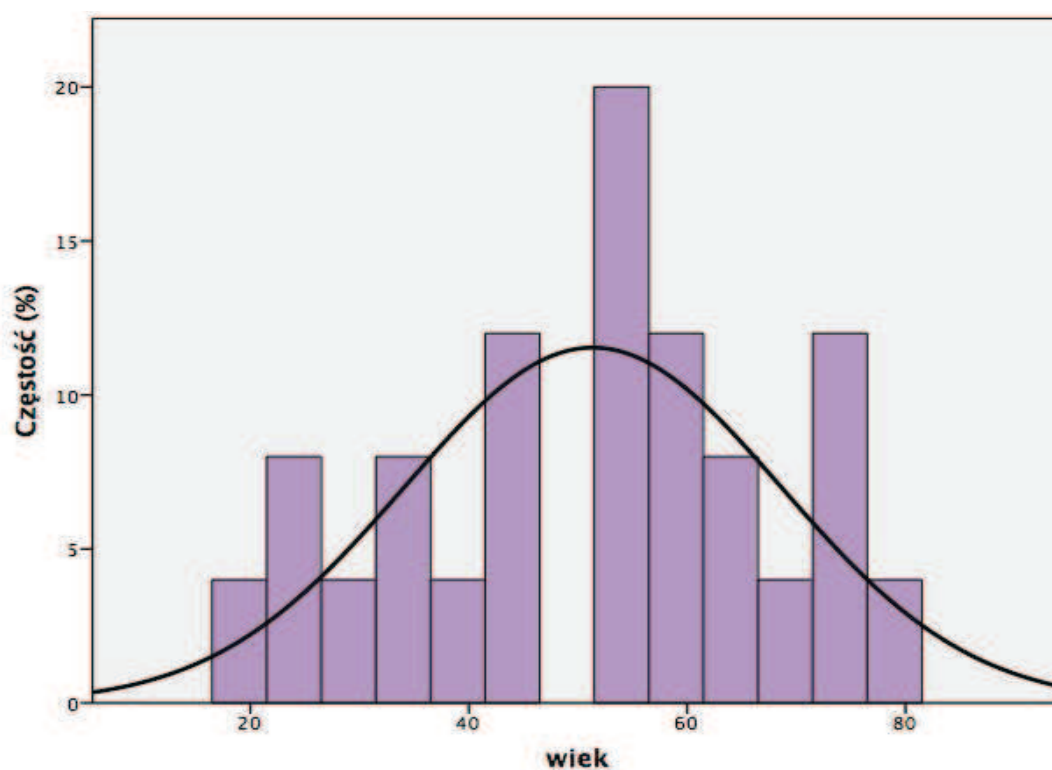
Dane zostały przedstawione jako wartości średniego odchylenia standardowego. Dobór wykorzystanych narzędzi statystycznych zależał od typu rozkładu uzyskanych wyników. Zgodność rozkładu zmiennych z rozkładem normalnym badano z zastosowaniem testu Kołmogorowa-Smirnowa. Przy zmiennych z rozkładem normalnym istotność statystyczną różnic pomiędzy średnimi zmiennych zależnych testowano testem t-Studenta, przy zmiennych zależnych o rozkładzie innym niż normalny stosowano test kolejności par Wilcoxona. Przy zmiennych niezależnych o rozkładzie normalnym stosowano test t-Studenta, a średnie zmienne o rozkładzie innym niż normalny testowano testem U Mana Whitneya.

Wszystkie wyniki podane zostały jako średnie arytmetyczne $\pm$ odchylenie standardowe lub jako proporcje. Wszystkie obliczenia statystyczne zostały wykonane przy pomocy programu IBM SPSS Statistics. Za znamienne statystycznie przyjęto wartość $p < 0,05$.

3. WYNIKI

3.1. Grupa badana

Grupę badanych pacjentów stanowiło 25 pacjentów, w tym 14 kobiet (n= 56%). Średnia wieku wynosiła 51 ± 17 lat. U pacjentów tych nie wykazano obecności istotnych wad zastawkowych. U trzech z nich zobrazowano niedużą/umiarkowaną niedomykalność mitralną, a u jednej pacjentki niedużą/umiarkowaną niedomykalność aortalną. U jednego z chorych obserwowano SAM płatków zastawki mitralnej, bez cech zawężania drogi odpływu z lewej komory. U jednego chorego w badaniu echokardiograficznym obserwowano tętniaka przegrody między-przedsionkowej bez cech przecieku. Nadciśnienie tętnicze występowało pierwotnie u 15 pacjentów (60%).



Ryc.6. Rozkład wg wieku.

3.2. Podstawowe dane kliniczne

Tabela 4. Podstawowe dane kliniczne u pacjentów przed zabiegiem operacyjnym.

Parametr	średnia
Masa ciała (kg)	86±19,6
Wzrost (cm)	170,8±12,3
BMI	29,7±3,6
BSA (m ²)	2,0±0,3
SBP (mmHg)	140,2±16,6
DBP (mmHg)	81,3±11,2
Średnie BP (mmHg)	99,6±12,5
HR (bpm)	72±11,5

3.3. Dane uzyskane z badań przed zabiegiem operacyjnym usunięcia guza przysadki mózgowej

3.3.1. Podstawowe badanie echokardiograficzne przed zabiegiem operacyjnym

Tabela 5. Podstawowe badanie echokardiograficzne przed zabiegiem operacyjnym

Parametr	średnia
IVSd (mm)	12,8±2,9
PWTd (mm)	12,0±1,9
LVDd (mm)	46,8±7,3
LVDs (mm)	29,5±6,0
LA (mm)	37,8±6,4
Opuszka aorty (mm)	34,1±7,9
Aorta wstępująca (mm)	35,8±5,5

3.3.2. Ocena funkcji skurczowej lewej komory

Tabela 6. Parametry funkcji skurczowej lewej komory przed zabiegiem operacyjnym

Parametr	średnia
LVEF (%)	67,1±11,6
EDV (ml)	143±44,5
ESV (ml)	48,4±26,7

Średnia frakcja wyrzutowa lewej komory wynosiła 67,1±11,6. Minimalne LVEF wynosiło 44%, maksymalne natomiast 85%. Średnia objętość rozkurczowa (EDV) wynosiła 143ml, maksymalna 219 ml a minimalna 75 ml. Średnia objętość skurczowa (ESV) to 48,4 ml. Pacjenci z upośledzoną funkcją skurczową stanowili 8% pacjentów.

3.3.3. Analiza przerostu oraz przebudowy mięśnia lewej komory

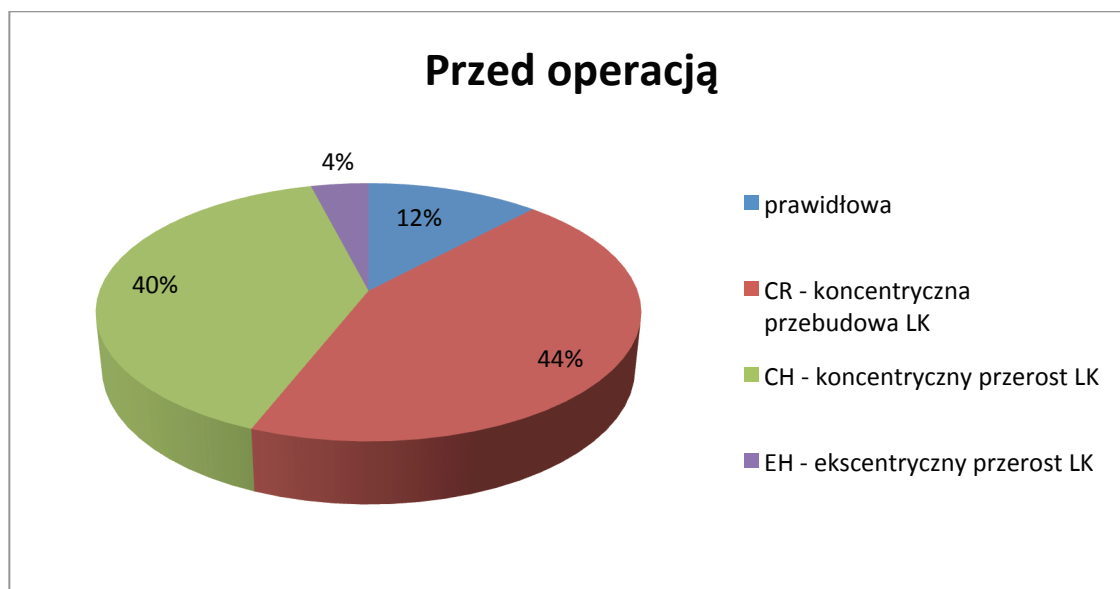
Tabela 7. Parametry opisujące przerost i przebudowę mięśnia lewej komory w grupie przed operacją

Parametr	Grupa badana przed operacją (n=25)
RWT	0,53±0,13
LVM (g)	224,5±74,3
LVMI (g/m ²)	111±34,4
LVMI (g/m ²) kobiety	103±40,0
LVMI (g/m ²) mężczyźni	122±21,5

U wszystkich badanych pacjentów typy geometrii oraz przebudowy lewej komory sklasyfikowane zostały na podstawie wartości wskaźników LVMI i RWT według poniższych kryteriów:

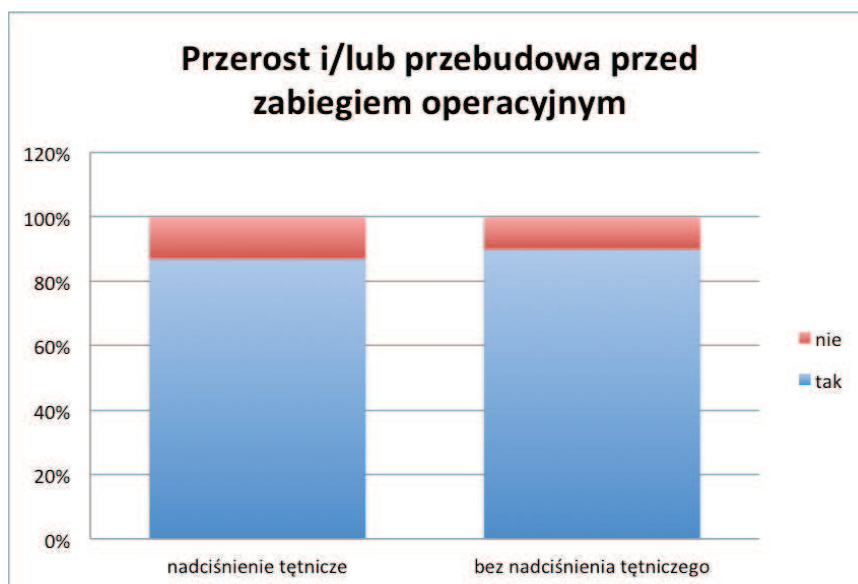
- a) typ prawidłowy: $LVMI \leq 116 \text{ g/m}^2$ dla mężczyzn a $\leq 104 \text{ g/m}^2$ dla kobiet i $RWT \leq 0,43$
- b) przebudowa koncentryczna: $LVMI \leq 116 \text{ g/m}^2$ dla mężczyzn a $\leq 104 \text{ g/m}^2$ dla kobiet i $RWT > 0,43$
- c) przerost koncentryczny: $LVMI > 116 \text{ g/m}^2$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

U badanych chorych przebudowę i/lub przerost mięśnia lewej komory zaobserwowano u 22 pacjentów (88%): koncentryczną przebudowę (CR) u 11 chorych (44%), koncentryczny przerost (CH) u 10 chorych (40%), natomiast ekscentryczny przerost (EH) u 1 pacjenta (4%).



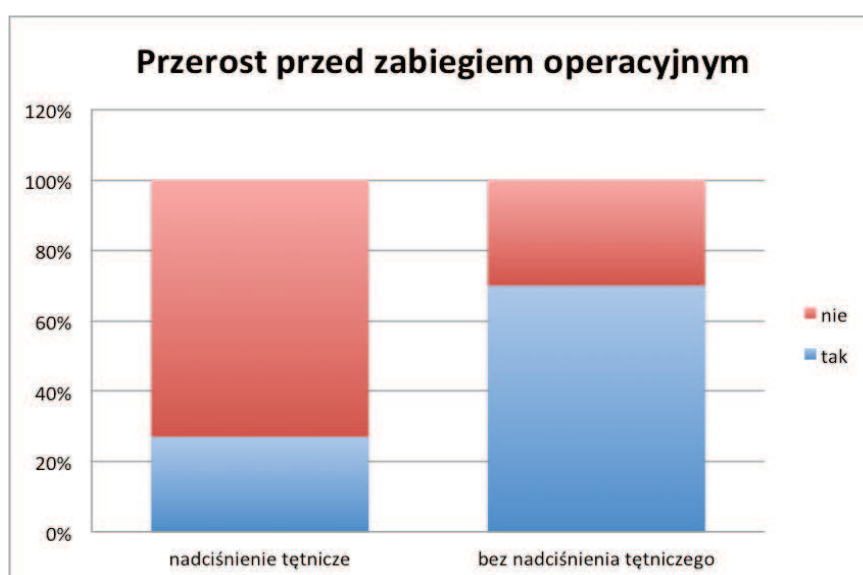
Ryc. 7. Formy przebudowy mięśnia LK u chorych na akromegalię

13 pacjentów z nadciśnieniem przed zabiegiem operacyjnym (86,7% pacjentów z nadciśnieniem) miało przerost i/lub przebudowę mięśnia LK, a 9 pacjentów bez nadciśnienia (90% pacjentów bez nadciśnienia) miało przerost i/lub przebudowę ($p=0,80$).



Ryc. 8. Rozkład przebudowy LK u pacjentów z obecnym nadciśnieniem tętniczym i bez.

Czterech pacjentów z nadciśnieniem przed zabiegiem operacyjnym (26,6% pacjentów z nadciśnieniem) miało przerost mięśnia lewej komory, 7 pacjentów bez nadciśnienia (70% pacjentów bez nadciśnienia) miało przerost mięśnia LK ($p=0,72$).



Ryc. 9. Rozkład przerostu LK u pacjentów z obecnym nadciśnieniem tętniczym i bez

3.3.4. *Analiza funkcji rozkurczowej lewej komory przed zabiegiem operacyjnym*

Dysfunkcja rozkurczowa mięśnia lewej komory u pacjentów przed zabiegiem operacyjnym obserwowana była u 17 osób (wszystkie stadia).

Poszczególne parametry oceny funkcji rozkurczowej zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Parametry funkcji rozkurczowej mięśnia lewej komory u chorych na akromegalię przed zabiegiem operacyjnym

Parametr	średnia
Prędkość fali E (cm/s)	67±21
Prędkość fali A (cm/s)	71±23
E/A	0,99±0,3
DecT (ms)	220±44
A czas (s)	147±21
Prędkość fali S (cm/s)	63±15
Prędkość fali D (cm/s)	48±20
S/D	1,4±0,4
Ar (ms)	28±5,5

3.3.5. Analiza ultradźwiękowej charakterystyki miokardium przed zabiegiem operacyjnym

Tabela 9. Wartości parametrów ultradźwiękowej charakterystyki miokardium w grupie chorych na akromegalię przed zabiegiem operacyjnym

Parametr	średnia
CVIBS _{sept} (dB)	8,7±2
CVIBS _{post} (dB)	9,1±1,3
CVIBS _{mean} (dB)	8,9±1,4

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

Tabela 10. Wartości CVIBS_{mean} w podgrupach w zależności od obecności lub nie przerostu lub przebudowy LK przed zabiegiem operacyjnym

Parametr	Przerost LK		p
	TAK	NIE	
CVIBS _{mean} (dB)	8,6±1,4	9,2±1,3	NS
Parametr	Przebudowa LK		p
	TAK	NIE	
CVIBS _{mean} (dB)	8,8±1,3	9,35±2,2	NS

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w wartościach CVIBS przy podziale na podgrupy w zależności od obecności lub nie przebudowy lub przerostu LK .

3.4. Dane uzyskane z badań po zabiegu operacyjnym usunięcia guza przysadki mózgowej

3.4.1. Podstawowe badanie echokardiograficzne po zabiegu operacyjnym

Tabela 11. Podstawowe badanie echokardiograficzne po zabiegu operacyjnym

Wymiar	średnia
IVSd (mm)	11,1±2,6
PWTd (mm)	11,2±2,6
LVDd (mm)	47,0±6,2
LVDs (mm)	28,4±5,3
LA (mm)	37,8±4,4
Opuszka aorty (mm)	35,1±5,6
Aorta wstępująca (mm)	33,9±3,9

3.4.2. Ocena funkcji skurczowej lewej komory

Tabela 12. Parametry funkcji skurczowej lewej komory po zabiegu operacyjnym

Parametr	średnia
LVEF arb (%)	66,9±6,0
EDV (ml)	101±32,2
ESV (ml)	32,8±16,3

Średnia LVEF wynosiła 66,9±5,98. Najmniejsza wartość frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF arb) wynosiło 50%, największa natomiast 78%. Średnia objętość rozkurczowa (EDV) wynosiła 101±32,2 ml. Średnia objętość skurczowa (ESV) to 32,8±16,3 ml. Pacjenci z upośledzoną funkcją skurczową po zabiegu operacyjnym stanowiło 4% pacjentów.

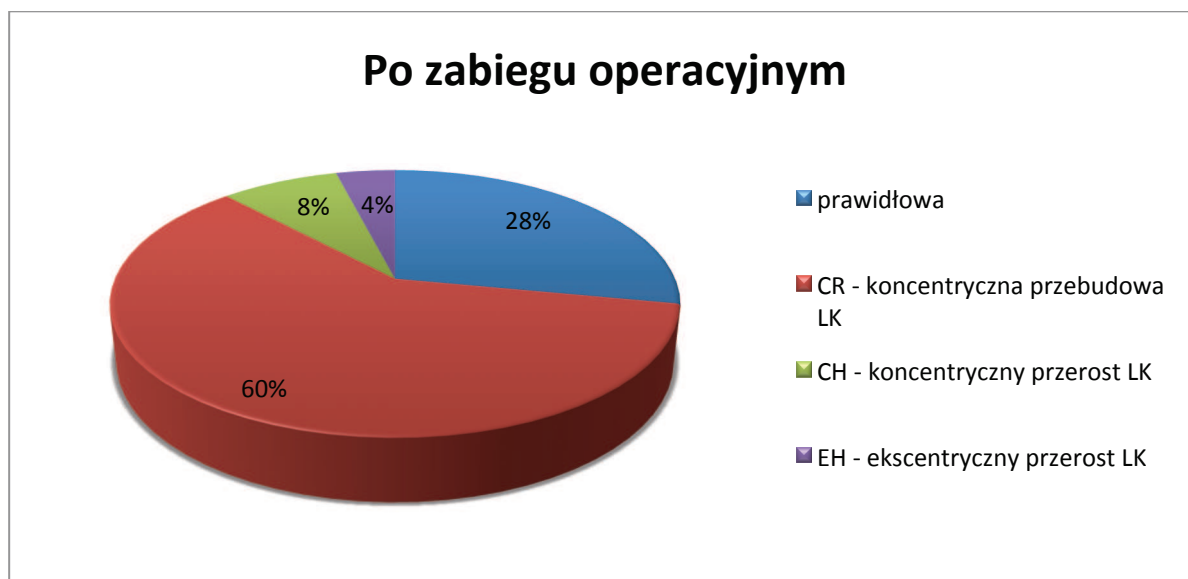
3.4.3. *Analiza przerostu oraz przebudowy mięśnia lewej komory u pacjentów po zabiegu operacyjnym*

Po zabiegu operacyjnym usunięcia guza przysadki mózgowej przerost mięśnia lewej komory obserwowany był jedynie u trzech pacjentów (12%).

Tabela 13. Wartości parametrów opisujących przerost i przebudowę mięśnia lewej komory w grupie po operacji

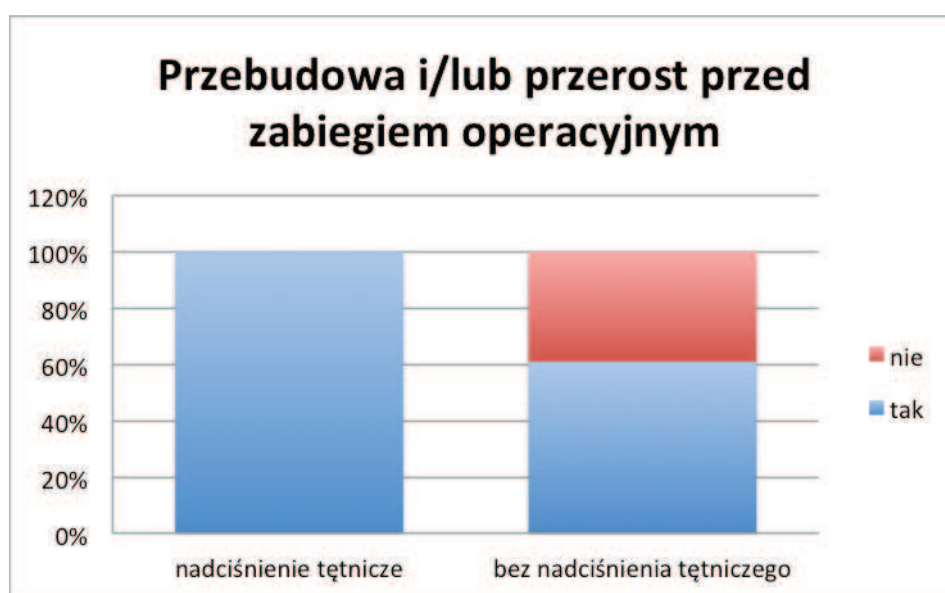
Parametr	Grupa badana po operacji (n=25)
RWT	0,48±0,1
LVM (g)	190±80,5
LVMI (g/m ²)	93±25,5
LVMI (g/m ²) kobiety	83,7±14,0
LVMI (g/m ²) mężczyźni	105,0±31,9

Po zabiegu operacyjnym u badanych chorych zmienioną geometrię lewej komory obserwowano u 18 pacjentów (72%): koncentryczną przebudowę (CR) u 15 chorych (60%), koncentryczny przerost (CH) jedynie u 2 pacjentów (8%), natomiast ekscentryczny przerost (EH) ponownie jedynie u jednego pacjenta (4%).



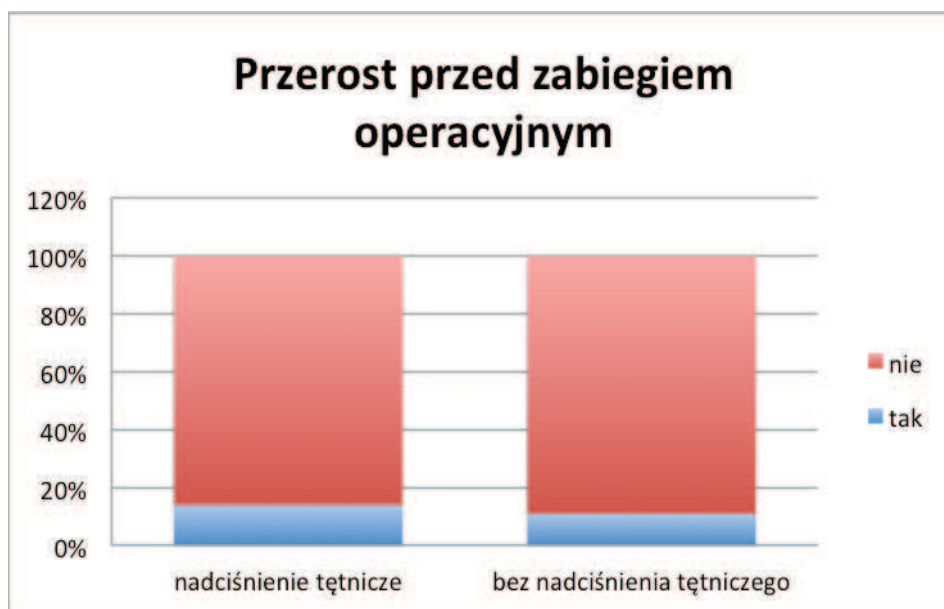
Ryc. 10. Formy przebudowy mięśnia LK po zabiegu operacyjnym

Po zabiegu operacyjnym u 7 pacjentów z nadciśnieniem (100% pacjentów z nadciśnieniem) obserwowano przebudowę i/lub przerost mięśnia lewej komory, natomiast u 11 pacjentów bez nadciśnienia (61% pacjentów bez nadciśnienia) również przebudowa i/lub przerost były obecne ($p=0,052$).



Ryc. 11. Rozkład przebudowy i/lub przerostu u pacjentów z obecnym nadciśnieniem tętniczym i bez HA po zabiegu operacyjnym.

U jednego chorego z nadciśnieniem (14,3% pacjentów z nadciśnieniem) po zabiegu operacyjnym obserwowano przerost, u 2 pacjentów bez nadciśnienia przerost po zabiegu operacyjnym był obecny (11,1% pacjentów bez nadciśnienia)- $p=0,826$.



Ryc. 12. Rozkład przerostu u pacjentów z obecnym nadciśnieniem tętniczym i bez HA po zabiegu operacyjnym.

3.4.4. *Analiza funkcji rozkurczowej lewej komory u pacjentów po zabiegu operacyjnym*

Dysfunkcja rozkurczowa mięśnia lewej komory u pacjentów przed zabiegiem operacyjnym obserwowana była u 11 osób (wszystkie stadia). Poszczególne parametry oceny funkcji rozkurczowej zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 14. Parametry funkcji rozkurczowej lewej komory u pacjentów po operacji

Parametr	średnia
Prędkość fali E (cm/s)	67,5±16,5
Prędkość fali A (cm/s)	65,5±19
E/A	1,1±0,3
DecT (ms)	216±57
A czas (s)	136±22
Prędkość fali S (cm/s)	64±15
Prędkość fali D (cm/s)	45±12
S/D	1,4±0,3
Ar (ms)	30±5

3.4.5. Analiza ultradźwiękowej charakterystyki miokardium po zabiegu operacyjnym

Tabela 15. Wartości parametrów ultradźwiękowej charakterystyki miokardium u chorych po zabiegu operacyjnym

Parametr	średnia
CVIBS _{sept} (dB)	10,0±2,1
CVIBS _{post} (dB)	11,7±3,5
CVIBS _{mean} (dB)	10,7±2,4

U pacjentów przed zabiegiem operacyjnym wartości CVIBS_{sept} oraz CVIBS_{post} były powyżej dolnej granicy normy tj>6,0 dB. Również średnia wartość CVIBS_{mean} były >6,0 dB.

3.5. Porównanie oceny echokardiograficznej przed i po zabiegu operacyjnym usunięcia gruczolaka przysadki mózgowej u pacjentów z akromegalią.

3.5.1. Porównanie podstawowych pomiarów echokardiograficznych pomiędzy badaniami przed i po operacji

Wybrane parametry echokardiograficzne zmierzone przed operacją zostały porównane do wyników po leczeniu operacyjnym.

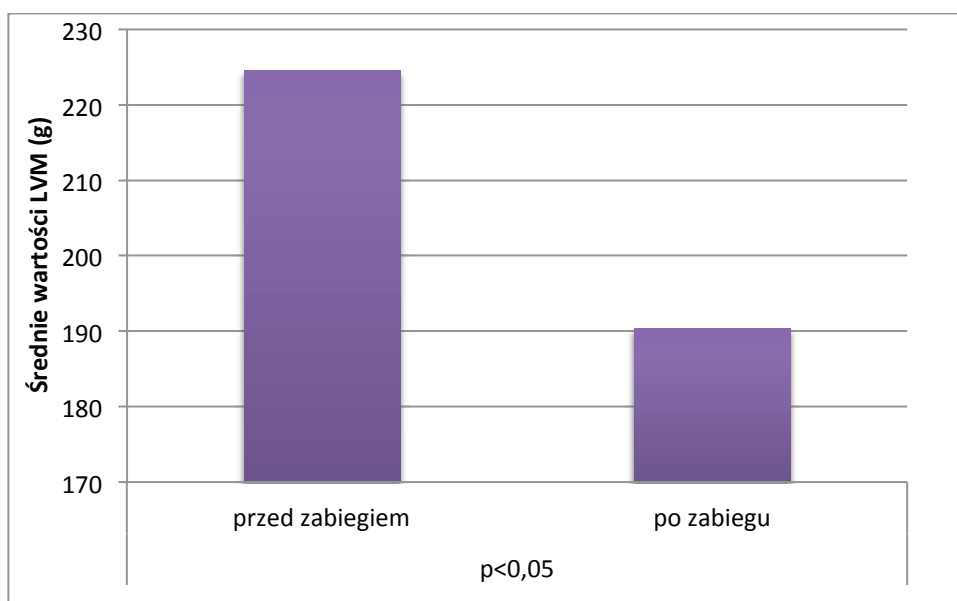
Tabela 16. Porównanie pomiarów echokardiograficznych lewej komory u pacjentów przed i po leczeniu operacyjnym.

Przedoperacyjne i pooperacyjne dane echokardiograficzne			
Parametr	Przed zabiegiem operacyjnym	Po zabiegu operacyjnym	p
IVSd (mm)	12,8 ± 2,9	11,1 ± 2,6	<,001
LVDd (mm)	46,8 ± 7,3	47 ± 6,2	NS
PWd (mm)	12,0 ± 1,9	11,2 ± 2,6	<,05
LVDs (mm)	29,5 ± 6,0	28,4 ± 5,3	NS
RWT	0,53 ± 0,1	0,48 ± 0,1	<,05
LVEF (%)	67,1 ± 11,6	66,9 ± 6,0	NS
AoAsc	35,8 ± 5,5	33,9 ± 4,0	<,05
AoRoot	34,15 ± 7,9	35,1 ± 5,6	NS

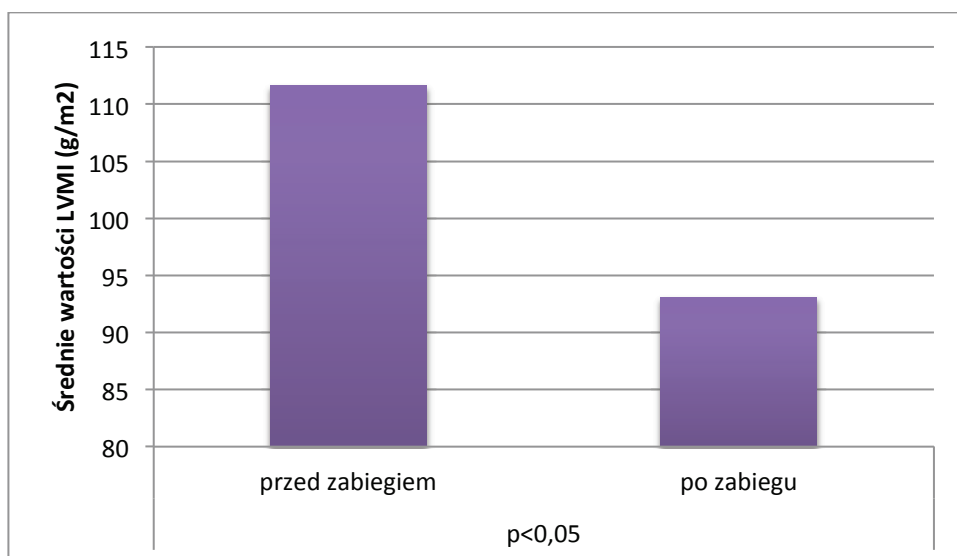
IVSd, interventricular septal thickness; LVDd, LV end-diastolic diameter; LVDs, LV end-systolic diameter; LVEF, LV ejection fraction; PWd, posterior wall thickness.

Badani pacjenci z akromegalią mieli przed zabiegiem operacyjnym usunięcia gruczolaka przysadki istotnie statystycznie większą grubość rozkurczową przegrody

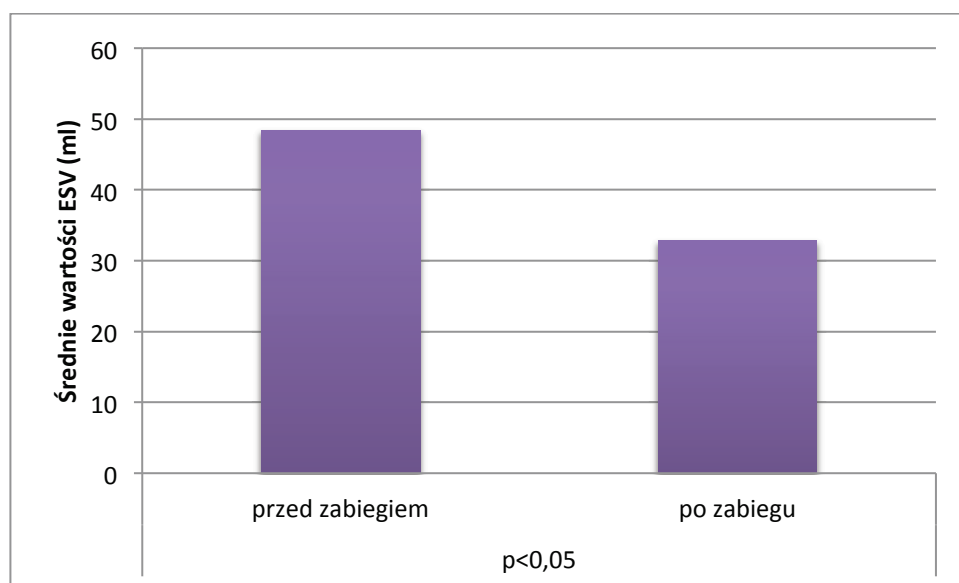
międzykomorowej oraz ściany tylnej niż po leczeniu operacyjnym. Wymiary jamy LK nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy badaniami przed i po zabiegu. Również aorta wstępująca była istotnie statystycznie szersza u chorych na akromegalię przed leczeniem operacyjnym, natomiast średnia szerokość opuszki aorty nie różniła się istotnie statystycznie.



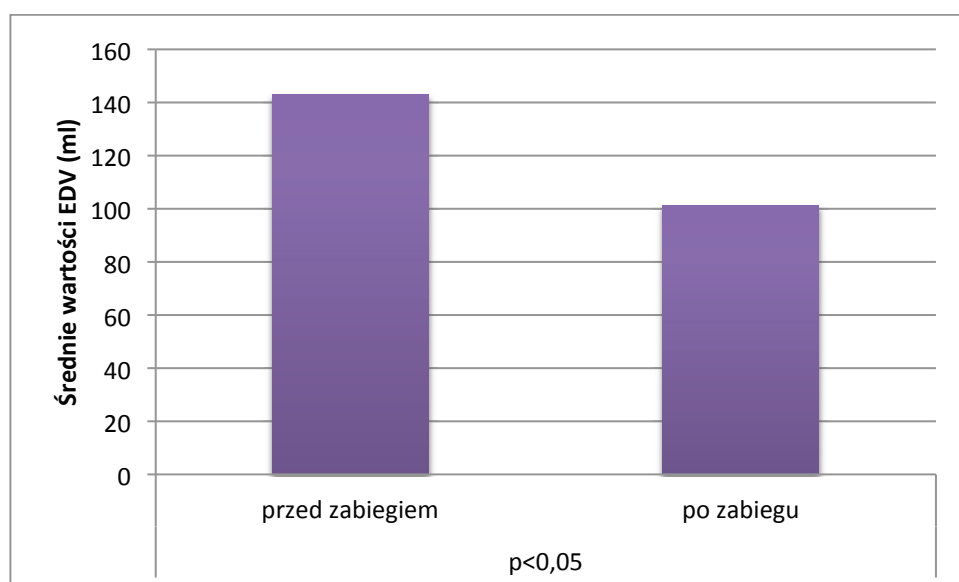
Ryc. 13. Porównanie średnich wartości LVM przed i po zabiegu operacyjnym.



Ryc. 14. Porównanie średnich wartości LVMI przed i po zabiegu operacyjnym.



Ryc. 15. Porównanie średnich wartości ESV przed i po zabiegu operacyjnym



Ryc. 16. Porównanie średnich wartości EDV przed i po zabiegu operacyjnym.

3.5.2. *Porównanie funkcji skurczowej lewej komory pomiędzy pacjentami przed i po leczeniu*

Funkcja skurczowa lewej komory u pacjentów badanych przed i po zabiegu operacyjnym nie różniła się istotnie statystycznie. Przed zabiegiem operacyjnym LVEF wynosiła $66 \pm 10\%$, po operacji LVEF $67,5 \pm 6,3\%$ (p NS).

3.5.3. *Porównanie funkcji rozkurczowej lewej komory przed i po operacji usunięcia guza przysadki mózgowej*

Tabela 17. Porównanie parametrów funkcji rozkurczowej lewej komory u pacjentów przed i po operacji

Parametr	Średnia przed zabiegiem	Średnia po zabiegu	p
Prędkość fali E (cm/s)	$67 \pm 20,7$	$67,5 \pm 16,5$	NS
Prędkość fali A (cm/s)	$70,7 \pm 22,8$	$65,5 \pm 19$	<0,05
E/A	$1,0 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,3$	NS
DecT (ms)	$220,6 \pm 43,8$	216 ± 57	NS
A czas (s)	147 ± 21	136 ± 22	NS
Prędkość fali S (cm/s)	$63,2 \pm 15,4$	64 ± 15	<0,05
Prędkość fali D (cm/s)	$47,8 \pm 19,8$	45 ± 12	NS
S/D	$1,4 \pm 0,4$	$1,4 \pm 0,3$	NS
Ar (ms)	$27,9 \pm 5,5$	30 ± 5	<0,05

W badanej grupie istotnie statystycznie mniejsza po zabiegu operacyjnym okazała się prędkość fali A oraz czas jej trwania, natomiast stosunek E/A nie uległ istotnej statystycznie zmianie. Pozostałe parametry funkcji rozkurczowej mięśnia lewej komory również nie wykazały istotnej statystycznie różnicy. Natomiast rozpatrując dysfunkcję

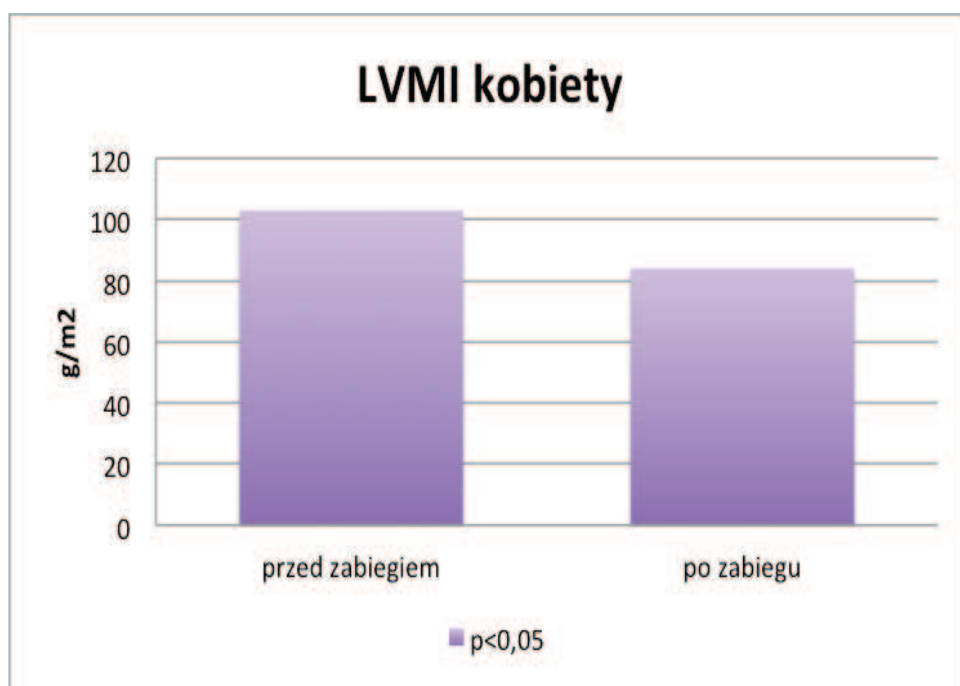
rozkurczową lewej komory globalnie, biorąc pod uwagę zależność wielu zmiennych dysfunkcję rozkurczową rozpoznano u 17 pacjentów przed zabiegiem operacyjnym natomiast jedynie u 11 po zabiegu operacyjnym.

3.5.4. ***Porównanie parametrów przebudowy oraz przerostu mięśnia lewej komory przed i po leczeniu operacyjnym***

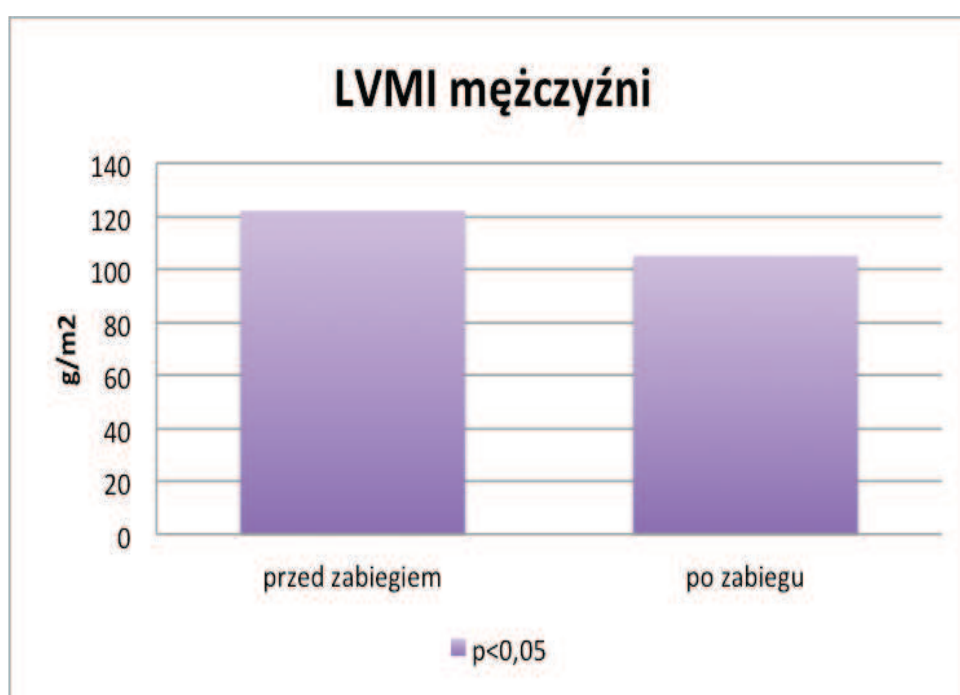
Parametry opisujące przerost oraz przebudowę mięśnia serca zostały porównane między wynikami, które zostały uzyskane w badaniach echokardiograficznych przed i po zabiegu operacyjnym. U badanych pacjentów wszystkie zmierzone parametry oceniające przerost i przebudowę mięśnia lewej komory: RWT, LVM oraz LVMI (ogólne jak i przy podziale wg płci) różniły się istotnie statystycznie- przed zabiegami były istotnie wyższe niż po leczeniu operacyjnym. (tabela 20).

Tabela. 18. Porównanie parametrów przebudowę i przerost mięśnia lewej komory u pacjentów przed i po leczeniu operacyjnym

Parametr	PRZED ZABIEGIEM	PO ZABIEGU	p
RWT	0,53±0,13	0,48±0,13	p<0,05
LVM (g)	224,5±74	190,3±80	p<0,05
LVMI (g/m ²)	111,6±34,4	93,1±25,5	p<0,05
LVMI (g/m ²) kobiety	103,0±40	83,7±14,0	p<0,05
LVMI (g/m ²) mężczyźni	122,0±21,5	105±31,9	p<0,05



Ryc. 17. Porównanie średnich wartości LVMI u kobiet przed i po zabiegu operacyjnym.



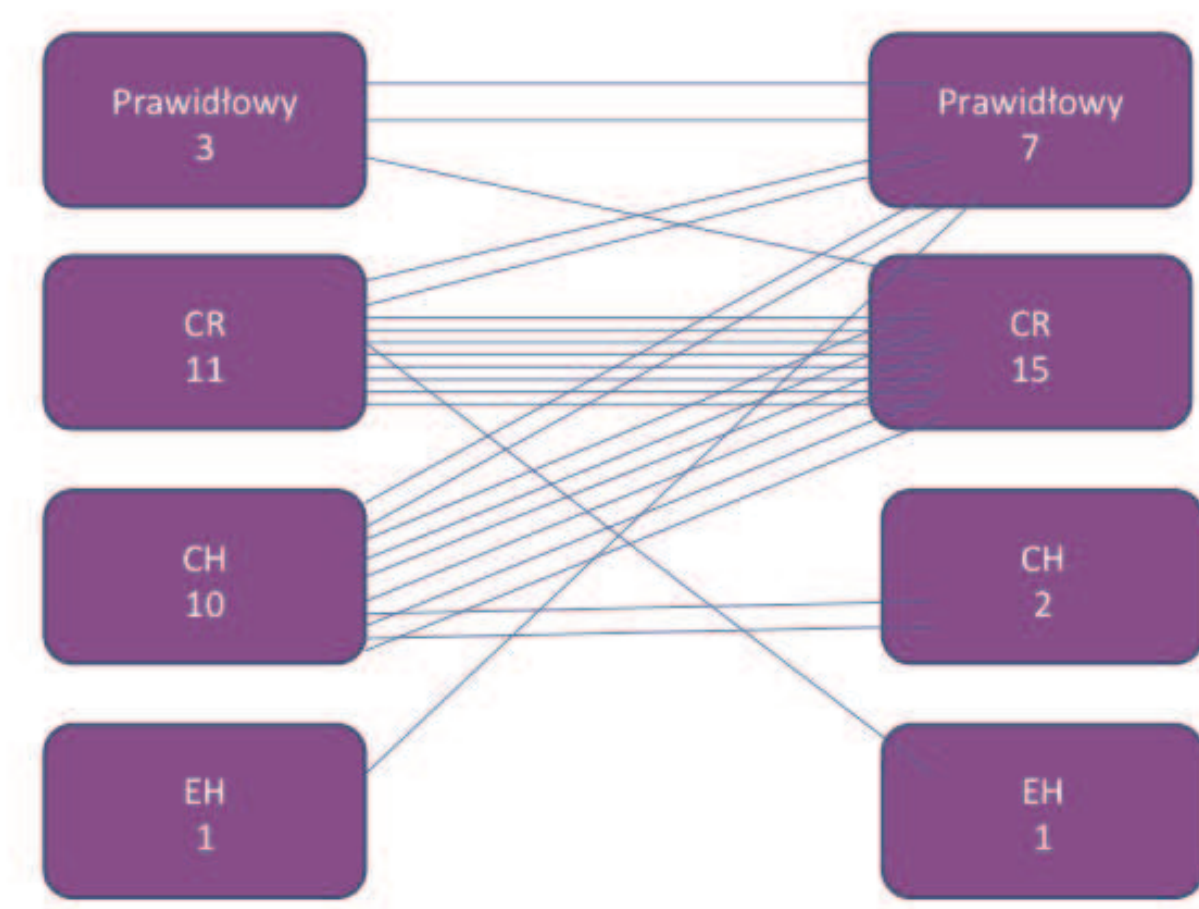
Ryc. 18. Porównanie średnich wartości LVMI u mężczyzn przed i po zabiegu operacyjnym

Wśród pacjentów po zabiegu operacyjnym obserwowano istotną statystycznie redukcję częstości występowania przerostu mięśnia serca. Natomiast nie obserwowano istotnego statystycznie zmniejszenia częstości występowania przebudowy mięśnia lewej komory.

Tabela. 19. Porównanie częstości występowania przerostu lewej komory lub przebudowy mięśnia lewej komory pomiędzy grupami przed i po leczeniu operacyjnym

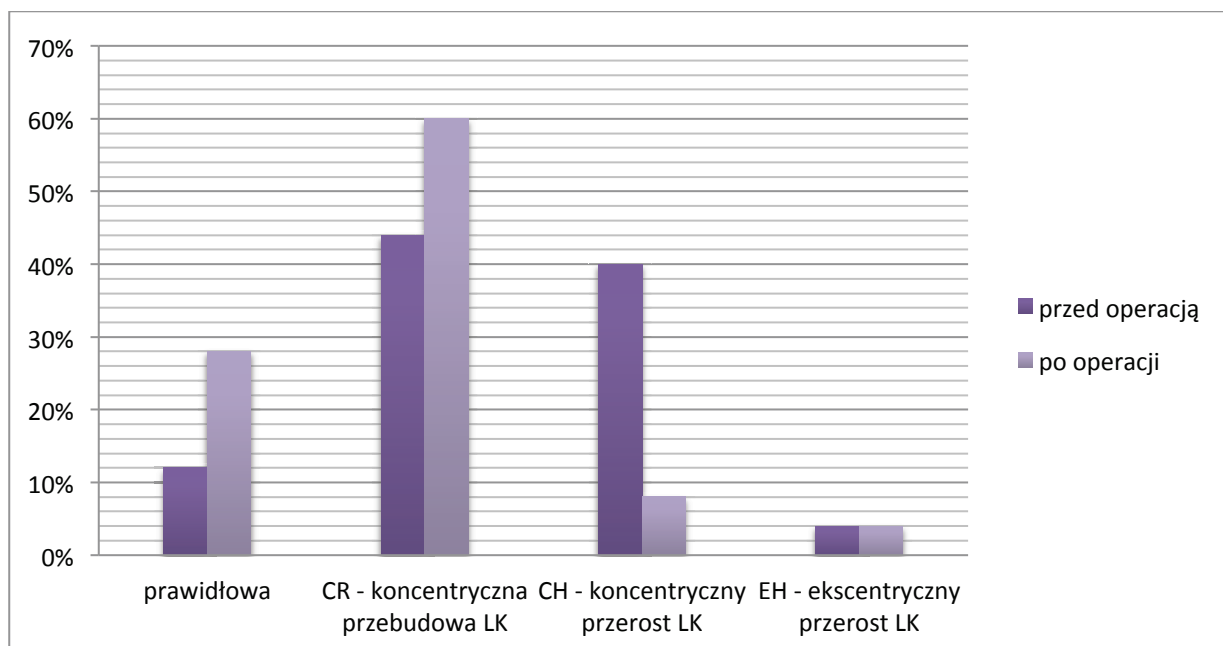
Parametr	Pacjenci przed zabiegiem	Pacjenci po zabiegu	p
Przerost LK (LVM)	11 (44%)	3 (12%)	p<0,05
Przebudowa LK	11 (44%)	15 (60%)	NS

W grupie pacjentów badanych przed operacją jak i po operacji głównym typem przebudowy mięśnia sercowego była koncentryczna przebudowa, następne w kolejności koncentryczny przerost. Najmniej pacjentów zarówno przed jak i po leczeniu operacyjnym prezentowało ekscentryczny przerost mięśnia lewej komory, który jest najbardziej zaawansowaną formą remodelingu lewej komory.



Ryc. 19. Porównanie rozkładu form przebudowy przed i po leczeniu operacyjnym.

W powyższym diagramie przedstawiono zmiany form przebudowy mięśnia lewej komory poszczególnych pacjentów przed i po zabiegu operacyjnym. Poprawę geometrii lewej komory zaobserwowano u 11 chorych, u 12 pacjentów forma przebudowy nie uległa zmianie, a u dwóch chorych uległa pogorszeniu.

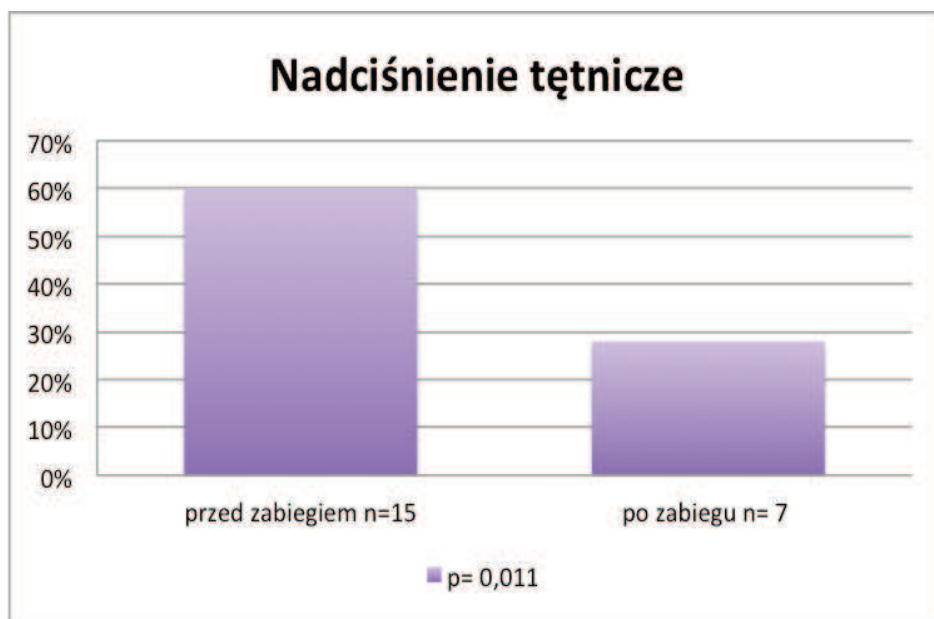


Ryc. 20. Porównanie częstości występowania różnych form przebudowy lewej komory badaniami przed i po leczeniu operacyjnym

Typy geometrii LK	Prawidłowa	CR	CH	EH
Przed zabiegiem	3 (12%)	11 (44%)	10 (40%)	1 (4%)
Po zabiegu	7 (2%)	15 (60%)	2 (8%)	1(4%)

CR- koncentryczna przebudowa LK, CH- koncentryczny przerost LK, EH- ekscentryczny przerost LK

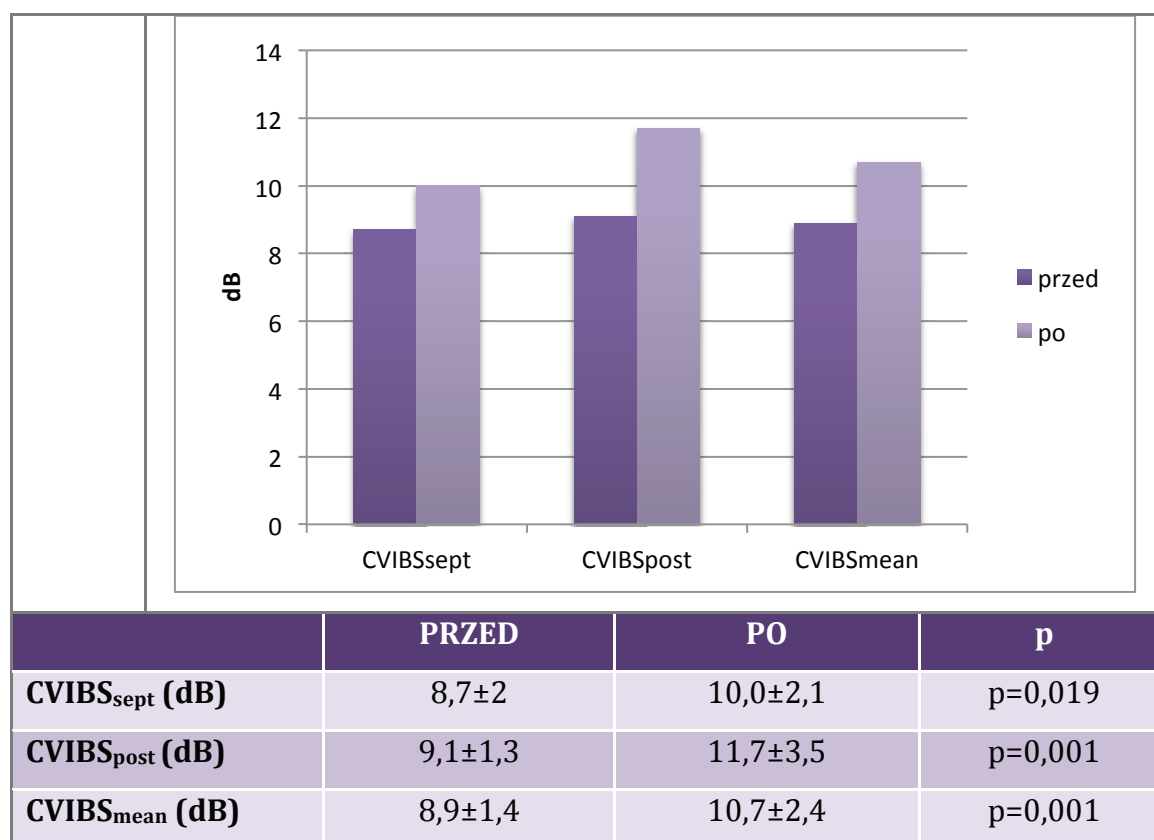
Tabela. 20. Porównanie częstości występowania różnych form przebudowy lewej komory badaniami przed i po leczeniu operacyjnym



Ryc. 21. Występowanie nadciśnienia tętniczego przed i po zabiegu operacyjnym

Występowanie nadciśnienia tętniczego po zabiegu operacyjnym u pacjentów badanych zmniejszyła się istotnie statystycznie w porównaniu z badaniem przed operacją. Obecność nadciśnienia tętniczego nie miała wpływu na wystąpienie ani przerostu mięśnia lewej komory, ani też przebudowy tak przed jak i po zabiegu operacyjnym usunięcia gruczolaka przysadki mózgowej.

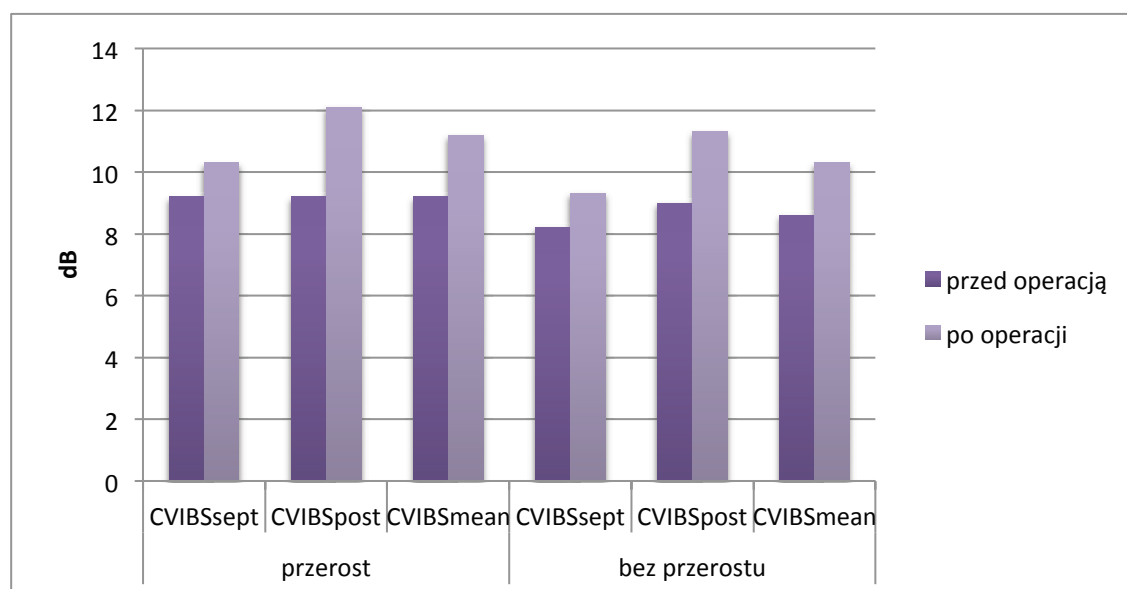
3.5.5. Analiza wartości CVIBS pomiędzy pacjentami przed i po zabiegu operacyjnym



Ryc. 22. Porównanie wartości CVIBS pomiędzy pacjentami PRZED I PO LECZENIU OPERACYJNYM

Średnia wartość CVIBS_{mean} była powyżej dolnej granicy normy tj >6,0 dB. Pacjenci zarówno przed jak i po zabiegu operacyjnym wartości CVIBS_{sept} były powyżej dolnej granicy normy tj>6,0 dB, również CVIBS_{post} były dla obu grup >6,0 dB. Wartości CVIBS_{post} oraz CVIBS_{sept} po zabiegu operacyjnym były istotnie statystycznie wyższe niż przed operacją. Również średnia wartość CVIBS_{mean} była istotnie statystycznie wyższa niż przed zabiegiem operacyjnym.

3.5.6. Analiza wartości CVIBS u pacjentów z przerostem lub przebudową pomiędzy badaniami PRZED I PO ZABIEGU OPERACYJNYM

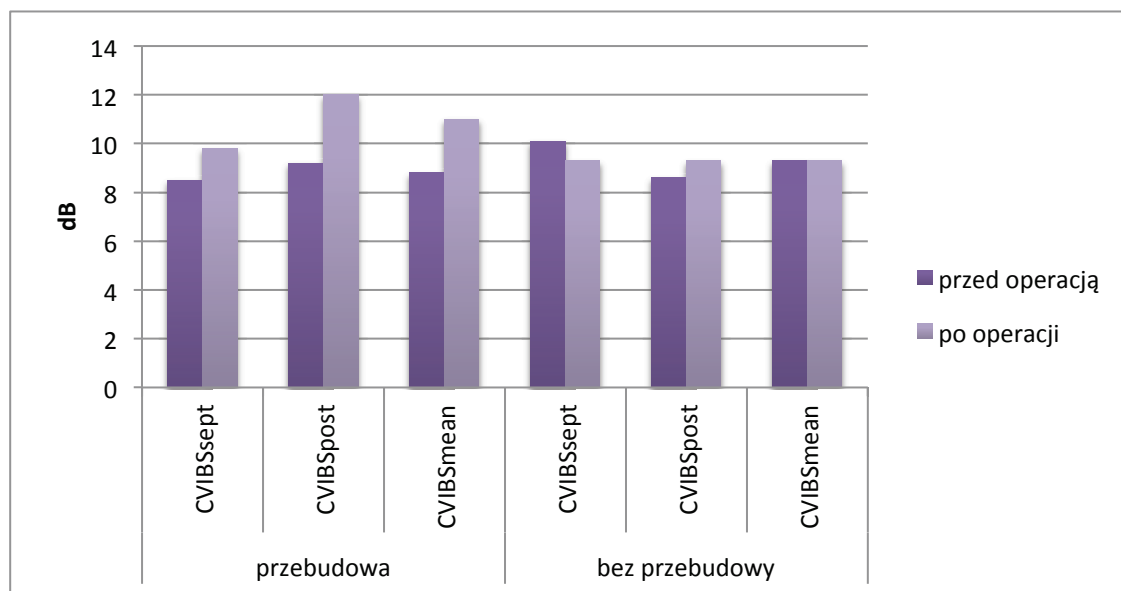


Ryc. 23. Analiza wartości CVIBS u pacjentów w zależności od obecności przerostu mięśnia lewej komory przed i po zabiegu operacyjnym.

	BEZ PRZEROSTU			PRZEROST		
Parametr	Przed zabiegiem (n=13)	Po zabiegu (n=22)	p	Przed zabiegiem (n=12)	Po zabiegu (n=3)	p
CVIBS _{sept}	8,2±2,3	9,3±1,3	NS	9,2±1,6	10,3±3,1	NS
CVIBS _{post}	9,0±1,3	11,3±3,1	p= 0,022	9,2±1,4	12,1±4,0	p= 0,026
CVIBS _{mean}	8,6±1,4	10,3±1,9	p= 0,021	9,2±1,3	11,2±3,0	p= 0,033

Tab. 21. Analiza wartości CVIBS u pacjentów w zależności od obecności przerostu mięśnia lewej komory przed i po zabiegu operacyjnym.

U chorych zarówno z przerostem, jak i bez przerostu mięśnia lewej komory obserwowano istotną statystycznie różnicę w CVIBS_{post} oraz CVIBS_{mean} przed i po zabiegu operacyjnym.



Ryc. 24. Analiza wartości CVIBS u pacjentów w zależności od obecności przebudowy i/lub przerostu mięśnia lewej komory przed i po zabiegu operacyjnym.

	PRZEBUDOWA i/lub PRZEROST			BEZ PRZEBUDOWY i/lub PRZEROSTU		
Parametr	Przed zabiegiem (n=22)	Po zabiegu (n=18)	p	Przed zabiegiem (n=3)	Po zabiegu (n=7)	p
CVIBS_{sept}	8,5±2	9,8±2,5	p= 0,033	10,1±1,8	9,36±0,4	NS
CVIBS_{post}	9,2±1,1	12,0±3,6	p= 0,001	8,6±2,7	9,3±0,1	NS
CVIBS_{mean}	8,8±1,3	10,9±2,6	p= 0,001	9,35±2,2	9,33±0,2	NS

Tab. 22. Analiza wartości CVIBS u pacjentów w zależności od obecności przebudowy i/lub przerostu mięśnia lewej komory przed i po zabiegu operacyjnym

U chorych bez przebudowy mięśnia lewej komory nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w żadnej z wartości CVIBS. Natomiast u pacjentów, u których występowała przebudowa mięśnia lewej komory obserwowano istotne statystycznie różnice w CVIBS z zakresu tak przegrody jak i ściany tylnej. Również średnia wartość CVIBS była istotnie statystycznie różna przed i po zabiegu operacyjnym usunięcia gruczolaka przysadki mózgowej.

Parametr	KOBIETY (n=14)			MĘŻCZYŹNI (n=11)		
	Przed zabiegiem	Po zabiegu	p	Przed zabiegiem	Po zabiegu	p
CVIBS_{mean}	9,1±1,05	10,6±2,8	p= 0,002	8,8±1,6	10,8±2,2	p= 0,13

Tab. 23. Analiza wartości CVIBS_{mean} u pacjentów w zależności od płci przed i po zabiegu operacyjnym

Dzieląc pacjentów na grupy w zależności od płci, obserwowano istotną statystycznie różnicę w wartościach średnich CVIBS u kobiet oraz wzrost CVIBS nieistotny statystycznie u mężczyzn.

4. DYSKUSJA

4.1. Akromegalia- patomechanizm

Akromegalia jest rzadką, przewlekłą chorobą, u patofizjologii której leży nadmierne wydzielanie GH przez guza przysadki mózgowej (95% przypadków).

U pacjentów chorujących na akromegalię, zmiany zachodzące w narządach wewnętrznych, w tym w układzie sercowo-naczyniowym, spowodowane są przez działanie nadmiernie syntetyzowanego hormonu wzrostu. Główny efekt na komórki docelowe jest wywołany działaniem IGF-1, który wytwarzany jest pod wpływem GH. IGF-1 jest produktem genu o tej samej nazwie, który mapowany jest u człowieka na chromosomie 12. Szlak działania wewnątrzkomórkowego IGF-1 zaczyna się od połączenia z receptorem dla IGF-1 (IGF-R). IGF-R jest produktem genu zlokalizowanego na chromosomie 15. Receptor ten jest tetramerem o aktywności kinazy tyrozynowej, składającym się z dwóch wewnątrz- i dwóch zewnątrzkomórkowych łańcuchów [22, 73]. Pod wpływem IGF-1 dochodzi do autofosforylacji IGF-R, który katalizuje fosorylację wielu białek wewnątrzkomórkowych, włączając białka rodziny IRS- substratów receptorów insulinowych (IRS – *insulin receptor substrate*). Ufosforylowane białka rodziny IRS wchodzi w interakcję z kolejnymi białkami, co powoduje aktywację kolejnych szlaków przekazu informacji wewnątrzkomórkowej poprzez wzrost syntezy 3-kinazy fosfatidyloinozytolu (PI3K – *phosphatidylinositol 3-kinase*) oraz fosforylację kinazy Akt [4]. Aktywacja ścieżki Akt oraz PI3K zapobiega utracie potencjału błony mitochondrialnej, inhibicję aktywacji caspazy-3 i ochronę komórki przez apoptozą. Drugą ścieżką działania jest aktywacja ścieżki Ras/Raf, która jest kluczowa dla odpowiedzi w postaci proliferacji komórek. Dodatkowo aktywowane jest również białko Rac (Rac – *guanosine triphosphorane binding protein*) powiązane z migracją komórek.

Wszystkie 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, co zostało potwierdzone w niniejszej pracy.

4.2. Wpływ leczenia

Głównym celem leczenia akromegalii jest przywrócenie normalnego wydzielania GH, a co za tym idzie przywrócenie oczekiwanej długości życia i poprawę komfortu życia u pacjentów chorujących na tę endokrynopatię. Zasadniczym sposobem leczenia jest leczenie operacyjne poprzez wybiórcze usunięcie endokrynnie czynnego guza przysadki mózgowej. Skuteczność leczenia operacyjnego guzów przysadki wydzielających GH zależy od wielkości, lokalizacji i naciekania sąsiednich struktur- w przypadku mikrogruczolaków 70-90% chorych, w przypadku makrogruczolaków 30-50% [29]. Częstym przygotowaniem do zabiegu operacyjnego jest farmakoterapia. Zastosowanie przed operacją analogów somatostatyny ułatwia leczenie operacyjne z uwagi na zmniejszenie obrzęków tkanek miękkich (łatwiejsza intubacja chorego, mniejsza skłonność do bezdechu sennego), oraz upłynnienie samego guza.

Efekty leczenia operacyjnego oceniane są poprzez badanie poziomu GH zaraz po usunięciu gruczolaka przysadki mózgowej, a miarodajną ocenę stężenia IGF-1 można wykonać dopiero po około 3 miesiącach [29]. Wszyscy pacjenci badani po zabiegu operacyjnym byli co najmniej 6 miesięcy po usunięciu guza przysadki mózgowej. A kryterium wyleczenia było prawidłowe stężenie IGF-1 oraz stężenie GH $< 0,4 \mu\text{g/l}$ po obciążeniu glukozą [29].

Skuteczne leczenie może skutkować zmniejszeniem lub wycofaniem się powikłań akromegalii. Niestety wyleczenie „restitutio ad inegrum” nie jest możliwe w przypadku wszystkich powikłań choroby- np. nieodwracalne zmieniony przez chorobę zostaje układ kostno-stawowy. Obserwuje się jednak redukcję części powikłań np. zmniejszenie dłoni, stóp, zmniejszenie obrzęku innych tkanek miękkich, co niestety nie prowadzi do zmniejszenia częstości występowania obturacyjnego bezdechu sennego u akromegalików po leczeniu [41]. W literaturze pojawiają się doniesienia, co do regresji zmian w układzie sercowo-naczyniowym, głównie redukcji masy mięśnia lewej komory, jednak brak jest doniesień, co do ultradźwiękowej charakterystyki miokardium po zabiegu operacyjnym.

4.3. Dane kliniczne

Ostateczną grupę poddaną analizie w tej pracy stanowiło 25 pacjentów z rozpoznaniem akromegali, w tym 14 kobiet (56%), wiek średni 51 ± 17 lat. W obrazie klinicznym akromegalii prawie zawsze dochodzi do powiększenia dłoni i stóp, co ma miejsce poprzez wzrost masy komórek jak również poprzez wzrost ilości wody w organizmach pacjentów. Składa się na to zwiększenie retencji wody oraz zwiększenie objętości adipocytów wtórnie do antydiuretycznego i anabolicznego działania hormonu wzrostu [4, 23, 41]. Zgodnie z piśmiennictwem, nadciśnienie tętnicze występuje u 20% do 50% pacjentów z akromegalią. Wynika to prawdopodobnie ze zwiększenia objętości osocza oraz zmniejszenia stężenia przedsionkowego peptydu natriuretycznego. W badanej przez mnie grupie masa ciała pacjentów wynosiła przed operacją średnio $86 \pm 19,6$ kg i aż 70% chorych miało nadwagę (BMI $29,7 \pm 3,6$ kg). Nie obserwowano objawu gigantyzmu u żadnego z pacjentów, gdyż aktywna postać choroby przypadała na okres dojrzałości chorych.

Nadciśnienie tętnicze przed zabiegiem operacyjnym występowało aż u 60% pacjentów (15 osób), co jest zgodne z danymi literaturowymi. Po operacji doszło do znacznej redukcji nadciśnienia tętniczego, już jedynie występowało u 28% pacjentów (7 osób), co jest dowodem na wtórny charakter tej choroby u znacznej większości chorych na akromegalie. Informacje na temat wpływu leczenia operacyjnego u pacjentów z akromegalią na występowanie nadciśnienia tętniczego są rozbieżne [27, 41, 74, 75]. Minniti i wsp. są głosem za redukcją wartości ciśnienia u pacjentów z akromegalią leczonych operacyjnie [81]. W grupie 15 pacjentów poddanych operacji usunięcia przez klinowego gruczolaka przysadki mózgowej obserwowano istotnie statystyczny spadek tak przygodnych pomiarów ciśnienia, jak i pomiaru 24-godzinnego ciśnienia skurczowego ($p < 0,05$).

4.4. Podstawowe badanie echokardiograficzne

Grupa pacjentów z akromegalią badana przed zabiegiem operacyjnym usunięcia gruczolaka przysadki miała istotnie statystycznie większą grubość rozkurczową przegrody międzykomorowej oraz ściany tylnej niż ci sami chorzy po leczeniu operacyjnym. Wymiary jamy LK nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy badaniami przed i po operacji. W literaturze udało mi się odszukać tylko jedną publikację traktującą o poprawie funkcji układu sercowo- naczyniowego u pacjentów po przezklinowym usunięciu gruczolaka przysadki. Giuseppe Minniti i wsp, podobnie jak w mojej pracy, opisują istotnie statystycznie zmniejszoną grubość rozkurczową przegrody międzykomorowej, jak i ściany tylnej po operacji [81]. W badanej przez nich grupie 15 pacjentów 6 miesięcy po zabiegu operacyjnym obserwowano redukcję grubości rozkurczowej przegrody międzykomorowej $1,03 \pm 0,03$ vs $0,92 \pm 0,03$, $p = 0,02$ oraz redukcję grubości ściany tylnej lewej komory $1,02 \pm 0,04$ vs $0,91 \pm 0,03$, $p = 0,01$.

W mojej pracy również aorta wstępująca była istotnie statystycznie szersza u chorych na akromegalię przed leczeniem operacyjnym. W swojej pracy Van der Klaauw i wsp. podejrzewali, iż mechanizm poszerzania aorty wiąże się z wpływaniem hormonu wzrostu na nasilenie ekspresji metaloproteinaz w matrix pozakomórkowym, co ma wpływać na osłabienie utkania tkanki [27]. W związku z tym wydawać się może, iż po skutecznym leczeniu operacyjnym i obniżeniu GH może dojść do poprawy utkania tkanki i jej wzmocnienia, a co za tym idzie zmniejszenia wymiaru aorty wstępującej, co obserwowano w niniejszej pracy.

Co ciekawe jednak, u badanych przeze mnie pacjentów, średnia szerokość opuszki aorty nie różniła się istotnie statystycznie porównując badania przed i po usunięciu guza przysadki mózgowej u chorych z akromegalią.

4.5. Przerost i przebudowa

Zmiany, które zachodzą w sercu w przebiegu akromegalii prowadzą do stanu określanego mianem kardiomiopatii akromegalicznej. Rozwija się ona w trzech fazach. Faza wczesna to wstępny przerost mięśnia serca, który wiąże się ze wzrostem masy mięśnia lewej komory, przerostem przegrody międzykomorowej oraz mięśnia lewej i prawej komory. W tej fazie również często dochodzi do przyśpieszenia akcji serca i zwiększenia objętości wyrzutowej. W drugiej fazie choroby wraz z nasileniem przerostu mięśnia serca pojawiają się zaburzenia funkcji rozkurczowej pod postacią zwolnionej relaksacji mięśnia lewej komory, a następnie stopniowe włóknienie mięśnia sercowego.

Jak podaje literatura, powikłaniem ze strony układu sercowo-naczyniowego, które występuje najczęściej jest przerost mięśnia lewej komory (LVH). Najbardziej rozpowszechnionym w piśmiennictwie jest indeksowanie masy lewej komory do powierzchni ciała (LVMI). Również w tej pracy ten parametr stanowił podstawę do oceny przerostu i przebudowy mięśnia lewej komory.

Doniesienia naukowe podają różne wartości LVMI, powyżej który możemy rozpoznać LVH. W mojej pracy przyjąłem punkt odcięcia LVMI 104 g/m² dla kobiet oraz 116 g/m² dla mężczyzn [68, 76] [88].

Colao i wsp. w swojej pracy przedstawili analizę 200 pacjentów z aktywną akromegalią. U 60% z nich stwierdzono przerost mięśnia lewej komory. Ponadto oszacowane zostało, iż masa mięśnia lewej komory była o 30% wyższa u pacjentów z akromegalią w porównaniu z grupą pacjentów zdrowych [3, 41]. Ciekawą pracę przedstawili Bogazzi i wsp., którzy ocenili przerost mięśnia lewej komory u chorych z akromegalią przy pomocy rezonansu magnetycznego [75]. Wykazali oni częstość występowania LVH na ok. 70%. Inne doniesienia na temat obecności LVH są bardzo rozbieżne, szacuje się występowanie od 20-70% chorych z akromegalią w zależności od metody oceny oraz charakterystyki klinicznej badanych pacjentów.

W grupie poddanej mojej analizie w tej pracy parametry opisujące przerost oraz przebudowę mięśnia serca zostały porównane przed i po zabiegu operacyjnym. U badanych pacjentów wszystkie zmierzone parametry oceniające przerost i przebudowę mięśnia lewej komory RWT, LVM oraz LVMI wykazały istotną statystycznie redukcję po zabiegu operacyjnym. Giuseppe Minniti w swojej analizie pacjentów po zabiegu operacyjnym

przezklinowego usunięcia guza przysadki u chorych z akromegalią również opisywał, iż wielkości opisujące przerost i przebudowę mięśnia lewej komory: LVM oraz LVMI zmniejszyły się istotnie statystycznie po zabiegu operacyjnym. Podobne rezultaty zostały uzyskane przy leczeniu analogami somatostatyn [79, 91]. Tam również opisywano istotne statystycznie zmniejszenie przerostu mięśnia lewej komory po uzyskaniu remisji choroby u podobnego odsetka chorych, co w mojej pracy.

Wśród pacjentów badanych przed operacją jak i po operacji głównym typem przebudowy mięśnia sercowego była koncentryczna przebudowa, a następny w kolejności koncentryczny przerost. Najmniej pacjentów zarówno przed jak i po leczeniu operacyjnym prezentowało ekscentryczny przerost mięśnia lewej komory, który jest najbardziej zaawansowaną formą remodelingu lewej komory. Prawdopodobnie wynika to z faktu, że obecnie coraz rzadziej spotyka się chorych z zaawansowaną formą nieleczzonej akromegalii i występowanie kardiomiopatii akromegalicznej jest sporadyczne. Różnice w częstości występowania przebudowy mięśnia serca u pacjentów z akromegalią badanych przed i po zabiegu usunięcia gruczolaka przysadki nie były istotne statystycznie. Wśród pacjentów po zabiegu operacyjnym obserwowano istotną statystycznie redukcję częstości występowania przerostu mięśnia serca. Jak opisane zostało w rozprawie habilitacyjnej dr hab. n. med. M. Fijałkowskiego, częstość występowania jakiegokolwiek formy przebudowy mięśnia serca u chorych z akromegalią, które zostały ocenione również na podstawie LVM oraz RWT, nie odbiegała od częstości u chorych z nadciśnieniem tętniczym [4]. Wyciągnięto wniosek, iż anaboliczne, pośrednie i bezpośrednie działanie IGF-1 i GH, stymuluje odpowiedź mięśnia lewej komory, która jest podobna do umiarkowanego przeciążenia ciśnieniowego, jakie ma miejsce w nadciśnieniu tętniczym. Wydaje się, iż zaprzestanie działania czynnika sprawczego w akromegalii, podobnie jak w kontrolowanym nadciśnieniu czy też u osób trenujących wyczynowo sport po zaprzestaniu treningów, może powodować zmniejszenie częstości występowania przerostu mięśnia lewej komory. Najmniej zaawansowana forma zaburzeń geometrii mięśnia lewej komory, czyli przerost koncentryczny, można traktować jako końcowy etap cofania się zmian po normalizacji czynnika sprawczego w postaci podwyższonych poziomów GH i IGF-1 po leczeniu operacyjnym

4.6. Funkcja skurczowa lewej komory

Funkcja skurczowa lewej komory u pacjentów z aktywną akromegalią, opisywanych w tej pracy, znajdowała się w granicach normy. W pracy Colao i wsp. w zbiorczej analizie, ocenili, iż u ok. 78% chorych w różnych etapach zaawansowania akromegalii, opisywana frakcja wyrzutowa lewej komory w spoczynku jest w normie [3, 41]. W początkowym etapie akromegalii LVEF mierzona w tradycyjny sposób może znajdować się w górnej granicy normy, a nawet być wyższa [12, 77]. Wydaje się, iż jest to wynikiem działania GH i IGF-1 na kardiomiocyty, czego wyrazem w początkowym okresie choroby jest przerost samych komórek mięśnia serca w wyniku odkładania się białek kurczliwych, a dopiero w dalszym okresie akromegalii dochodzi do włóknienia podścieliska i zaburzenia funkcji skurczowej lewej komory [22]. Dlatego też wydaje się, iż u pacjentów z akromegalią, mających wyjściowo prawidłową funkcję skurczową lewej komory ocenianą w tradycyjnej echokardiografii, po leczeniu operacyjnym i normalizacji poziomu IGF-1 i GH, nie będziemy obserwować istotnej statystycznie poprawy, co obserwowano w niniejszej pracy.

4.7. Funkcja rozkurczowa

Obserwowanym zaburzeniem ze strony serca, które pojawia się jako pierwsze u chorych na akromegalię, jest upośledzenie napełniania lewej komory [1]. Związane jest to prawdopodobnie z przerostem mięśnia lewej komory, a co za tym idzie z obniżeniem elastyczności komórek mięśnia serca. W kolejnym etapie dochodzi do włóknienia podścieliska i głębszego upośledzenia funkcji rozkurczowej lewej komory.

W badanej przeze mnie grupie istotnie statystycznie mniejsza po zabiegu operacyjnym okazała się prędkość fali A oraz czas jej trwania, natomiast stosunek E/A nie uległ istotnej statystycznie zmianie. Pozostałe parametry funkcji rozkurczowej mięśnia lewej komory również nie wykazały istotnej statystycznie różnicy. Natomiast rozpatrując dysfunkcję rozkurczową globalnie, biorąc pod uwagę zależność wielu zmiennych, dysfunkcję rozkurczową rozpoznano u 17 pacjentów przed zabiegiem operacyjnym natomiast jedynie u 11 po zabiegu operacyjnym.

Mimo iż w publikacjach opisywane jest, iż funkcja rozkurczowa poprawia się najszybciej po leczeniu, moja praca nie wykazała istotnej statystycznie poprawy funkcji rozkurczowej w takim stopniu jak była opisywana w dostępnym piśmiennictwie [78-81]. Może to wynikać z krótszego czasu obserwacji w mojej pracy, niż w przytaczanym piśmiennictwie i być może nie upłynęło wystarczająco czasu na poprawę elastyczności kardiomiocytów lub u części badanych pacjentów doszło do bardziej zaawansowanych, nieodwracalnych form dysfunkcji rozkurczowej z włóknieniem podścieliska i włóknieniem kardiomiocytów.

4.8. *Ultradźwiękowa charakterystyka tkanek*

Ultradźwiękowa charakterystyka tkanek oszacowana poprzez pomiar natężenia wstecznie rozproszonych od składników miokardium w kierunku głowicy fal ultradźwiękowych (IBS - integrated backscatter) może być stosowana w celu oceny jakościowej miokardium i zmian patologicznych w nim zachodzących. Analiza zmienności natężenia w cyklu serca (skurczowo-rozkurczowej) wstecznie rozproszonych ultradźwięków dostarcza informacji na temat ultradźwiękowych właściwości miokardium pośrednio i pośrednio stanu włóknienia mięśnia sercowego. Główny badacz ultradźwiękowej charakterystyki tkanek za pomocą rozproszonych wstecznie fal ultradźwiękowych Antonio Di Belllo, przebadął ten parametr w licznych patologiach, w tym u chorych z różnymi endokrynopatiami, ale nie analizował wpływu leczenia na zmiany jakościowe miokardium [60-62, 86]. Istnieją również liczne prace oceniające wpływ nadciśnienia tętniczego jak jego leczenia na poprawę właściwości ultradźwiękowych mięśnia lewej komory [63, 90]. Nasz ośrodek przeanalizował również wpływ operacji wymiany zastawki aortalnej w stenozie na wsteczny remodeling mięśnia lewej komory oceniany jako redukcja przerostu, wycofanie się przebudowy oraz wzrost parametrów CVIBS.

Tak więc, istnieje niewiele publikacji, które analizują temat wykorzystania ultrasonograficznej charakterystyki tkanek do oceny mięśnia lewej komory u pacjentów z przerostem mięśnia spowodowanym inną przyczyną niż przeciążenie ciśnieniowe. [4, 44, 82]. Dodatkowo według mojej wiedzy, nie ma opracowania analizy charakterystyki

ultradźwiękowej mięśnia lewej komory u chorych na akromegalię przed i po leczeniu operacyjnym, celem oceny zmian zachodzących pod wpływem leczenia w miokardium.

Bogazzi i wsp. opisali również ultrasonograficzną charakterystykę mięśnia serca u pacjentów z akromegalią, ale tylko w aktywnej postaci choroby i przed leczeniem operacyjnym [23]. We wzmiankowanej pracy przebadanych było 22 chorych. U badanych przed zabiegiem pacjentów wartości CVIBS dla przegrody międzykomorowej były powyżej dolnej granicy normy tj $>6,0$ dB, jak również CVIBS dla ściany tylnej były $>6,0$ dB. Porównując moje wyniki z danym z tego opracowania obserwowałam, iż w opracowaniu Bogazzi i wsp. aż $53,7 \pm 5,3\%$ pacjentów badanych miało obniżone CVIBS, czyli więcej niż w mojej analizie. Różnica ta może wynikać z tego, iż badacze z Włoch analizowali pacjentów z bardziej zaawansowaną formą akromegalii i zmianami w sercu, z większym przerostem mięśnia lewej komory (jedynie 5 chorych z 22 badanych miało normalną LVM) oraz z niższą frakcją wyrzutową.

Natomiast w innej pracy Bogazzi i wsp [75] na podstawie niewielkiej grupy pacjentów z aktywną akromegalią (14 pacjentów) oceniał badaniem rezonansu magnetycznego pośrednie cechy włóknienia mięśnia lewej komory. Jedynie u małego odsetka pacjentów uwidoczniło się tę dysfunkcję. Włóknienie, które obserwowane jest w bardziej zaawansowanych etapach kardiomiopatii akromegalicznej, jest procesem nieodwracalnym co może znaleźć odzwierciedlenie we wzroście końcowo-rozkurczowego IBS [4].

W dostępnym piśmiennictwie udało mi się odnaleźć dane na temat CVIBS u pacjentów w remisji akromegalii [4], nie było tam natomiast informacji na temat sposobu leczenia tych chorych i osiągnięcia remisji choroby. W tamtej pracy pacjenci z aktywną formą akromegalii byli również porównywani z grupami chorych z nadciśnieniem tętniczym oraz ze stenozą aortalną czyli chorobami, które powodują ciśnieniowe przeciążenie lewej komory serca. Wydaje się, że niezależnie od czynnika sprawczego oraz etiologii przerostu mięśnia lewej komory, własności akustyczne miokardium są wypadkową warunków hemodynamicznych panujących w układzie krążenia, ciśnienia w samej jamie lewej komory, a także jej wymiarów i grubości [4]. Na zmienność natężenia powracających ech rozproszonych ma wpływ sama obecność przerostu mięśnia lewej komory- obojętnie czy mamy do czynienia z czynnikiem sprawczym pod postacią przeciążenia ciśnieniowego czy też anabolicznego działania hormonów jak w przypadku

akromegalii. Spowodowane jest to przerostem samych komórek mięśnia serca oraz różnicą w utkaniu kolagenu czy różnicą w ułożeniu włókien mięśnia, co prowadzi w konsekwencji do zmiany właściwości rozpraszających składowych mięśnia serca [4, 85, 86]. Również bardzo istotny wydaje się być fakt, iż tak wymiary lewej komory, jej masa oraz układ przestrzenny mają wspólnie wpływ na ostateczną funkcję lewej komory. Wydaje się, że nie ma jednego uniwersalnego parametru echokardiograficznego, który opisywałby całościowo te złożone i trwające w czasie procesy. Analiza wstecznie rozproszonych fal ultradźwiękowych oraz ich zmienność w cyklu pracy serca może odzwierciedlać mechanikę skurczu z wpływem czynników zewnętrznych na mięsień sercowy [4]. To właśnie CVIBS w mojej pracy koreluje ze zmianami, jakie zachodzą w mięśniu lewej komory u pacjentów z akromegalią po zabiegu operacyjnym usunięcia gruczolaka przysadki mózgowej. Pomimo wyjściowo prawidłowych wartości CVIBS, po zaprzestaniu działania anabolicznego hormonów wzrostu w wyniku zabiegu operacyjnego usunięcia gruczolaka przysadki, obserwowałam istotny statystycznie wzrost CVIBS średniego tak dla przegrody międzykomorowej, jak i dla ściany tylnej. Poprawa ta była najbardziej wyrażona dla kobiet oraz osób z wyjściowym przerostem mięśnia lewej komory. Obserwacje te można tłumaczyć faktem, że również w innych patologich takich jak przeciążenie ciśnieniowe w wyniku nadciśnienia tętniczego czy stenozy aortalnej dochodzi u kobiet do lub nadmiernej odpowiedzi mięśnia lewej komory pod postacią nieadekwatnej hipertrofii lewej komory jak i również w tych jednostkach chorobowych, regresja zmian jest większa u kobiet po zaprzestaniu działania czynnika sprawczego. W powyższej pracy to spostrzeżenie można podeprzeć faktem iż u kobiet doszło do średniej większej redukcji masy lewej komory o 19,3 g/m², co stanowiło 18,7% wyjściowej indeksowanej masy LK, a u mężczyzn o 17 g/m², co stanowiło 13,9% wyjściowej indeksowanej masy LK.

Zmiany zachodzące u chorych na akromegalię można odnieść do opisywanej wcześniej pracy analizującej zmniejszenie obciążenia LK, a mianowicie ocenę po operacyjnym leczeniu stenozy aortalnej [87]. U chorych po zabiegu operacji wymiany zastawki aortalnej z powodu stenozy, obserwowano, podobnie jak w mojej pracy wsteczną przebudowę oraz regresję przerostu mięśnia lewej komory. Główną obserwacją analizy zmienności natężenia w cyklu serca powracających ech rozproszonych (CVIBS) w badanej grupie pacjentów był istotny statystycznie wzrost CVIBS po operacji wymiany zastawki aortalnej, podobnie jak w ocenie CVIBS u pacjentów z akromegalią po leczeniu operacyjnym

usunięcia guza przysadki mózgowej. Można założyć, że w początkowym okresie choroby, w tym akromegalii, zmiany zachodzące w mięśniu lewej komory, choć wyraźnie eksponowane jako przebudowa lub przerost, są jednak odwracalne i nie upośledzają w sposób istotny funkcji mięśnia LK. Analiza CVIBS i jej spadek z kolei może być przydatna do rozpoznania bardziej zaawansowanych zmian podścieliska miokardium takiego jak włóknienie, co może mieć implikacje kliniczne w postaci wcześniejszego lub bardziej agresywnego leczenia. Wykonana w mojej pracy analiza CVIBS jest pracochłonna oraz, pomimo udowodnionej dość dobrej powtarzalności i odtwarzalności, jednak zależna od doświadczenia osoby analizującej. W obecnym czasie, w dostępnych aparatach echokardiograficznych, w pogoni za uzyskaniem jak najbardziej przyjaznego dla oka obrazu, softwearowe wygładzanie i uśrednianie obrazu pozbawia go bardziej subtelnych informacji o ultradźwiękowej jakości samego miokardium. Jednak w najnowszych, obecnie dostępnych na rynku platformach do analizy obrazów echokardiograficznych istnieje funkcja do analizy IBS, co może być przyczynkiem do dalszej kontynuacji i rozwoju tej metody. Obecnie „złotym standardem” analizy funkcji, jak i tkankowej miokardium, jest rezonans magnetyczny. Za pomocą tej metody w sekwencjach T2-zależnych w sposób precyzyjny możemy ocenić stan nawodnienia tkanek np. ich obrzęk. Dodatkowo po podaniu kontrastu i później ocenie (LGE - late gadolinium enhancement) obecności kontrastu w kankach, również w sposób jednoznaczny możemy ocenić nieodwracalne uszkodzenie mięśnia lewej komory nawet w niewielkim obszarze tj włóknienie. Należy jednak pamiętać, że metoda oceny miokardium za pomocą rezonansu magnetycznego jest nadal trudno dostępna, czasochłonna, bardzo droga i wymaga dużej współpracy. Obiecującym i ciekawym byłoby porównanie wyników uzyskanych za pomocą rezonansu z analizą IBS. Kolejnym polem zainteresowania i rozwojem analizy ultradźwiękowej mięśnia lewej komory może być próba połączenia zaawansowanych metod echokardiograficznych takich jak właśnie IBS z precyzyjną oceną mechaniki skurczu oraz zaburzeń rozkurczu miokardium za pomocą śledzenia markerów akustycznych – jego skrętu i skracania we wszystkich wymiarach (podłużnego, radialnego i okrężnego). Nie wolno też zapominać o najnowszych metodach echokardiografii trójwymiarowej, co może w przyszłości dać możliwość przestrzennej analizy IBS, w tym analizy intensywności rozproszenia ultradźwięków w różnych kierunkach.

5. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W GRUPIE BADANEJ:

- a) Obserwowano istotną statystycznie redukcję grubości przegrody międzykomorowej oraz ściany tylnej po zabiegu operacyjnym usunięcia guza przysadki mózgowej (odpowiednio: $12,8 \text{ mm} \pm 2,9$ vs $11,1 \text{ mm} \pm 2,6$; $p < 0,05$ oraz $12,0 \text{ mm} \pm 1,9$ vs $11,2 \text{ mm} \pm 2,6$; $p < 0,05$).
- b) wszystkie zmierzone parametry oceniające przerost i przebudowę mięśnia lewej komory: RWT, LVM oraz LVMI uległy istotnej statystycznie redukcji po w okresie minimum 6 miesięcy od zabiegu operacyjnego.
- c) Średnia wartość CVIBS jak i dla przegrody międzykomorowej i ściany tylnej były powyżej dolnej granicy normy tj $> 6,0 \text{ dB}$ u chorych na akromegalię.
- d) Średnia wartość CVIBS jak i dla przegrody międzykomorowej i ściany tylnej uległy istotnemu statystycznie wzrostowi po zabiegu operacyjnym usunięcia gruczolaka przysadki u chorych na akromegalię

WNIOSKI:

- a) W wyniku działania anabolicznego hormonów wzrostu w aktywnej postaci akromegalii dochodzi do przerostu mięśnia lewej komory, jednak parametry CVIBS nie są poniżej dolnej granicy normy, co może sugerować odwracalną patologię miokardium.
- b) W wyniku zaprzestania działania czynnika sprawczego po operacji usunięcia gruczolaka przysadki, dochodzi do istotnej regresji przerostu i/lub przebudowy mięśnia lewej komory, co znajduje odzwierciedlenie również w poprawie ultradźwiękowych właściwości miokardium – wzroście wartości CVIBS.

6. STRESZCZENIE

Ultradźwiękowa charakterystyka tkanek oszacowana poprzez pomiar natężenia wstecznie rozproszonych od składników miokardium w kierunku głowicy fal ultradźwiękowych (**IBS** - integrated backscatter) może być stosowana w celu oceny jakościowej miokardium i zmian patologicznych w nim zachodzących. Analiza cyklicznej zmienności IBS (CVIBS), zmian natężenia rozpraszania ultradźwięków w cyklu serca, dostarcza informacji na temat ultradźwiękowych właściwości mięśnia sercowego pośrednio i pośrednio stanu włóknienia miokardium. Akromegalia to rzadka endokrynopatia, którą charakteryzuje nadmierne wydzielanie hormonu wzrostu (GH – growth hormone). Szacowane rozpowszechnienie choroby wynosi ok. 40 przypadków na milion mieszkańców, z zapadalnością 3-4 nowych przypadków na milion na rok. W przebiegu akromegalii może dojść do przerostu mięśnia lewej komory a nawet uszkodzenia jego funkcji. Optymalnym sposobem leczenia akromegalii jest leczenie operacyjne usunięcia guza z pozostawieniem prawidłowego funkcjonowania przysadki mózgowej.

Celem tego badania była ocena zmian ultradźwiękowej właściwości tkanek lewej komory serca u pacjentów z akromegalią poddanych leczeniu operacyjnemu usunięcia guza przysadki mózgowej.

Badana grupa składała się z 25 pacjentów, w tym 14 kobiet (n= 56%). Średnia wieku wynosiła $51,4 \pm 17,3$ lat. Chorzy byli zdiagnozowani i leczeni w Klinice Endokrynologii GUMed. Pierwsze badanie echo było wykonane przy potwierdzeniu rozpoznania, przed włączeniem jakiegokolwiek leczenia. Kontrolne badanie echokardiograficzne było wykonane co najmniej 6 miesięcy po zabiegu operacyjnym usunięcia guza przysadki mózgowej. Pełne, standardowe badanie echokardiograficzne, w tym ocena względnej grubości ściany (RWT) i masy lewej komory (LVM) zostały wykonane.

Do analizy IBS wybrane zostały dwa obszary w projekcji przymostkowej w osi długiej: środkowy segment przegrody międzykomorowej i środkowy segment ściany tylnej.

Obserwowano istotną redukcję grubości przegrody międzykomorowej i ściany tylnej lewej komory serca po zabiegu operacyjnym usunięcia guza przysadki mózgowej (odpowiednio: $12,8 \text{ mm} \pm 2,9$ vs $11,1 \text{ mm} \pm 2,6$; $p < 0,05$ oraz $12,0 \text{ mm} \pm 1,9$ vs $11,2 \text{ mm} \pm 2,6$; $p < 0,05$). Obserwowano również istotne zmniejszenie LVM po leczeniu inwazyjnym ($224,5 \text{ g} \pm 74,3$ vs $190 \text{ g} \pm 80,5$; $p < 0,05$). Pozostałe parametry tradycyjnego badania echokardiograficznego nie uległy istotnym zmianom. Po zabiegu operacyjnym obserwowano istotnie wyższą wartość CVIBS dla ściany tylnej lewej komory ($9,1 \text{ dB} \pm 1,3$ vs $11,7 \pm 3,5$; $p < 0,05$) i również wyższą CVIBS dla przegrody międzykomorowej ($8,7 \text{ dB} \pm 2,0$ vs $10,0 \pm 2,1$; $p < 0,05$).

Głównym wnioskiem z przedstawionej przeze mnie pracy jest to, iż po operacyjnym usunięciu gruczolaka przysadki u chorych na akromegalię uległy poprawie ultradźwiękowe właściwości mięśnia lewej komory oraz doszło do redukcji przerostu mięśnia lewej komory.

7. SUMMARY

Ultrasonic myocardial tissue characterization by integrated backscatter (IBS) has been successfully used for the differentiation of various myopathies from normal myocardium. The analysis of cyclic variation of IBS (CVIBS) provides information on myocardial fibrosis and ultrasonic myocardial properties. Acromegaly is rare endocrinopathy, which is characterized by excessive secretion of GH- growth hormone. The estimated prevalence of the disease is approximately 40 cases per million, the incidence of 3-4 new cases per million per year is observed. The acromegaly can lead to left ventricular hypertrophy and even heart failure. There is sufficient evidence for recommending pituitary surgery as the main treatment of acromegaly.

Aim of this study was analysis of left ventricle ultrasonic tissue properties changes in patients with acromegaly due to pituitary surgery.

Study group consists of 25 patients, 14 females (n=56%), age $51,4 \pm 17,3$ years. All the patients were diagnosed in the Clinic of Endocrinology of Medical University of Gdańsk.

First echo examination was performed at the recognition of disease and before any treatment. Control echo examination was performed at last 6 month after pituitary surgery. For IBS analysis two regions of interest were chosen in the parasternal long-axis view: mid septum and mid posterior wall. Full standard echocardiographic examination including estimation of relative wall thickness (RWT) and left ventricular mass (LVM) were calculated.

There was significant reduction of intra-ventricular septum and posterior wall after surgery ($12,8 \text{ mm} \pm 2,9$ vs $11,1 \text{ mm} \pm 2,6$; $p < 0,05$ oraz $12,0 \text{ mm} \pm 1,9$ vs $11,2 \text{ mm} \pm 2,6$; $p < 0,05$ respectively). There was also significant reduction of LVM after invasive treatment ($224,5 \text{ g} \pm 74,3$ vs $190 \text{ g} \pm 80,5$; $p < 0,05$). There were no significant changes of another traditional echo parameters. We observed significantly higher CVIBS for LV posterior wall after operation ($9,1 \text{ dB} \pm 1,3$ vs $11,7 \pm 3,5$; $p < 0,05$) and also higher CVIBS for septum but not significant ($8,7 \text{ dB} \pm 2,0$ vs $10,0 \pm 2,1$; $p < 0,05$).

The main conclusion of presented work is that, the ultrasonic tissue prosperities evaluated by CVIBS has been improved in patients with acromegaly after pituitary surgery and reduction of left ventricle hypertrophy was observed.

8. PIŚMIENNICTWO

1. Scacchi, M. and F. Cavagnini, *Acromegaly*. Pituitary, 2006. **9**(4): p. 297-303.
2. Vance, M.L., *Acromegaly: a fascinating pituitary disorder. Introduction*. Neurosurg Focus, 2010. **29**(4): p. Introduction.
3. Colao, A., *The GH-IGF-I axis and the cardiovascular system: clinical implications*. Clin Endocrinol (Oxf), 2008. **69**(3): p. 347-58.
4. Fijalkowski, M., *Ultradźwiękowa charakterystyka mięśnia lewej komory serca u chorych na akromegalię*, G.U. Medyczny, Editor. 2011.
5. Chanson, P. and S. Salenave, *Acromegaly*. Orphanet J Rare Dis, 2008. **3**: p. 17.
6. Otto, C.M., *Valvular aortic stenosis: disease severity and timing of intervention*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(11): p. 2141-51.
7. Meyers, D.E. and R.C. Cuneo, *Controversies regarding the effects of growth hormone on the heart*. Mayo Clin Proc, 2003. **78**(12): p. 1521-6.
8. Vitale, G., et al., *Prevalence and determinants of left ventricular hypertrophy in acromegaly: impact of different methods of indexing left ventricular mass*. Clin Endocrinol (Oxf), 2004. **60**(3): p. 343-9.
9. Mercurio, G., et al., *Cardiac dysfunction in acromegaly: evidence by pulsed wave tissue Doppler imaging*. Eur J Endocrinol, 2000. **143**(3): p. 363-9.
10. Giustina, A., et al., *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*. J Endocrinol Invest, 2008. **31**(8): p. 731-8.
11. Colao, A.F., D.; Marzullo, P.; Lombardi, G., *Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management*. Endocrine Reviews, 2004. **25**(1): p. 102-52.
12. Toumanidis, S.T., et al., *Is left ventricular dysfunction reversed after treatment of active acromegaly?* Pituitary, 2011. **14**(1): p. 75-9.
13. Vasilev, V., et al., *Management of acromegaly*. F1000 Med Rep, 2010. **2**: p. 54.
14. Rowland, N.C. and M.K. Aghi, *Radiation treatment strategies for acromegaly*. Neurosurg Focus, 2010. **29**(4): p. E12.

15. Cohn, J.N., R. Ferrari, and N. Sharpe, *Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling*. J Am Coll Cardiol, 2000. **35**(3): p. 569-82.
16. Szyszka, A., *Przebudowa serca*, ed. V. Medica. 2002: Via Medica.
17. Delafontaine, P., *Insulin-like growth factor I and its binding proteins in the cardiovascular system*. Cardiovascular Research, 1995. **30**: p. 825-834.
18. Ito, H., Hiroe, M., Hirata, Y., Tsujino, M., Adachi, S., Shichiri, M., Koike, A., Nogami, A. & Marumo, F. , *Insulin like growth factor 1 induces hypertrophy with enhanced expression of muscle specific genes in cultured rat cardiomyocytes*. Circulation, 1993. **87**: p. 1715-1721.
19. Chen, D.B., Wang, L. & Wang, P.H., *Insulin-like growth factor I retards apoptotic signaling induced by ethanol in cardiomyocytes*. Life Science, 2000. **67**: p. 1683-1693.
20. Cittadini, A., Ishiguro, Y., Strömer, H., Spindler, M., Moses, A.C., Clark, R., Douglas, P.S., Ingwall, J.S. & Morgan, J.P., *Insulin-like growth factor-1 but not growth hormone augments mammalian myocardial contractility by sensitizing the myofilament to Ca²⁺ through a wortmannin-sensitive pathway: studies in rat and ferret isolated muscles*. Circulation Research, 1998. **83**: p. 50-59.
21. Freestone, N.S., Ribaric, S. & Mason, W.T. , *The effect of insulin-like growth factor-1 on adult rat cardiac contractility*. . Molecular and Cellular Biochemistry, 1996. **163**: p. 223-229.
22. Colao, A., et al., *High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: an observational, analytical, case-control study*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(7): p. 3196-201.
23. Bogazzi, F., et al., *Improvement of intrinsic myocardial contractility and cardiac fibrosis degree in acromegalic patients treated with somatostatin analogues: a prospective study*. Clin Endocrinol (Oxf), 2005. **62**(5): p. 590-6.
24. Lie, J.T., *Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients*. Am Heart J, 1980. **100**(1): p. 41-52.
25. Sardella, C., et al., *Short- and long-term changes of quality of life in patients with acromegaly: results from a prospective study*. J Endocrinol Invest, 2010. **33**(1): p. 20-5.

26. Colao, 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*. Clin Endocrinol (Oxf), 2008. **69**(4): p. 613-20.
27. van der Klaauw, A.A., et al., *Increased aortic root diameters in patients with acromegaly*. Eur J Endocrinol, 2008. **159**(2): p. 97-103.
28. van Karnebeek, C.D., et al., *Natural history of cardiovascular manifestations in Marfan syndrome*. Arch Dis Child, 2001. **84**(2): p. 129-37.
29. Endokrynologii, P.T., *Akromegalia, Nowe polskie zalecenia*, in *Polskie Towarzystwo Endokrynologii*. 2013: [http://www.ptendo.org.pl/files/Akromegalia, Nowe polskie zalecenia 2013.11.15.pdf](http://www.ptendo.org.pl/files/Akromegalia,Nowe_polskie_zalecenia2013.11.15.pdf).
30. Kitamura, M., et al., *Collagen remodeling and cardiac dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the significance of type III and VI collagens*. Clin Cardiol, 2001. **24**(4): p. 325-9.
31. Dannenberg, A.L., R.J. Garrison, and W.B. Kannel, *Incidence of hypertension in the Framingham Study*. Am J Public Health, 1988. **78**(6): p. 676-9.
32. Devereux, R.B., et al., *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*. J Am Coll Cardiol, 1984. **3**(1): p. 82-7.
33. Colao, A., *5 Long-term acromegaly and associated cardiovascular complications: a case-based review*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2009. **23 Suppl 1**: p. S31-8.
34. Gupta, A.K., et al., *Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk*. J Hypertens, 2011.
35. Mancia, G., et al., *2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension*. J Hypertens, 2007. **25**(9): p. 1751-62.
36. Mancia, G., et al., *[ESH/ESC 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension]*. Rev Esp Cardiol, 2007. **60**(9): p. 968 e1-94.

37. Plöckinger, U., *Medical Therapy of Acromegaly*. International Journal of Endocrinology, 2012: p. Volume 2012, Article ID 268957, 22 pages doi:10.1155/2012/268957.
38. Lieback, E., et al., *Clinical value of echocardiographic tissue characterization in the diagnosis of myocarditis*. Eur Heart J, 1996. **17**(1): p. 135-42.
39. Milunski, M.R., et al., *Ultrasonic tissue characterization with integrated backscatter. Acute myocardial ischemia, reperfusion, and stunned myocardium in patients*. Circulation, 1989. **80**(3): p. 491-503.
40. Lloyd, C.W., M.R. Holland, and J.G. Miller, *Improving the reproducibility of the cyclic variation of myocardial backscatter*. Ultrason Imaging, 2010. **32**(4): p. 243-54.
41. Colao, A., et al., *Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management*. Endocr Rev, 2004. **25**(1): p. 102-52.
42. Barberato, S.H., et al., *Effect of preload reduction by hemodialysis on left atrial volume and echocardiographic Doppler parameters in patients with end-stage renal disease*. Am J Cardiol, 2004. **94**(9): p. 1208-10.
43. Beaver, T.A., et al., *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): p. 337-43.
44. Fijalkowski, M., et al., *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): p. 1359-64.
45. Mizushige, K., et al., *Sensitive detection of myocardial contraction abnormality in chronic hemodialysis patients by ultrasonic tissue characterization with integrated backscatter*. Angiology, 2000. **51**(3): p. 223-30.
46. Schiller, N.B., 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*. J Am Soc Echocardiogr, 1989. **2**(5): p. 358-67.
47. Lang, R.M., 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. J Am Soc Echocardiogr, 2005. 18(12): p. 1440-63.

48. de Simone, G., et al., *Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. Circulation, 1996. 93(2): p. 259-65.*
49. Jaffe CA, B.A., *Acromegaly: recognition and treatment. Drugs, 1994. 47: p. 425-455.*
50. Bevan JS, W.J., Burke CW, Scanlon MF, *Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. Endocr Rev, 1992. 13: p. 221-235.*
51. Chevalier, B., et al., *Molecular basis of regression of cardiac hypertrophy. Am J Cardiol, 1994. 73(10): p. 10C-17C.*
52. Kilian, L., *Ultradźwięki w Medycynie. 2002.*
53. Goens, M.B. and G.R. Martin, *Acoustic quantification: a new tool for diagnostic echocardiography. Current Opinion in Cardiology, 1996. 11(1): p. 52-60.*
54. Hall, C.S., et al., *The extracellular matrix is an important source of ultrasound backscatter from myocardium. J Acoust Soc Am, 2000. 107(1): p. 612-9.*
55. Takiuchi, S., et al., *Ultrasonic tissue characterization predicts myocardial viability in early stage of reperfused acute myocardial infarction. Circulation, 1998. 97(4): p. 356-62.*
56. Castaldo, M., et al., *Detection of residual tissue viability within the infarct zone in patients with acute myocardial infarction: ultrasonic integrated backscatter analysis versus dobutamine stress echocardiography. J Am Soc Echocardiogr, 2000. 13(5): p. 358-67.*
57. Hancock, J.E., et al., *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): p. 157-61.*
58. Wickline, S.A., et al., *The dependence of myocardial ultrasonic integrated backscatter on contractile performance. Circulation, 1985. 72(1): p. 183-92.*
59. Yuda, S., et al., *Use of cyclic variation of integrated backscatter to assess contractile reserve and myocardial viability in chronic ischemic left ventricular dysfunction. Echocardiography, 2002. 19(4): p. 279-87.*

60. Di Bello, V., et al., *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): p. 74-80.
61. Di Bello, V., et al., *Ultrasonic myocardial textural parameters and midwall left ventricular mechanics in essential arterial hypertension*. J Hum Hypertens, 2000. **14**(1): p. 9-16.
62. Di Bello, V., et al., *Ultrasonic myocardial textural analysis in subclinical hypothyroidism*. J Am Soc Echocardiogr, 2000. **13**(9): p. 832-40.
63. Maceira, A.M., et al., *Ultrasonic backscatter and diastolic function in hypertensive patients*. Hypertension, 2002. **40**(3): p. 239-43.
64. Ciulla, M., et al., *Echocardiographic patterns of myocardial fibrosis in hypertensive patients: endomyocardial biopsy versus ultrasonic tissue characterization*. J Am Soc Echocardiogr, 1997. **10**(6): p. 657-64.
65. Kardiologicznego, S.E.P.T., *Echokardiografia w praktyce klinicznej – Standardy Sekcji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2007*. 2007: Folia Cardiologica Excerpta 2007, tom 2, nr 9, 409.
66. Lang, R.M., et al., *Recommendations for chamber quantification*. Eur J Echocardiogr, 2006. **7**(2): p. 79-108.
67. de Simone, G., et al., *Estimation of left ventricular chamber and stroke volume by limited M-mode echocardiography and validation by two-dimensional and Doppler echocardiography*. Am J Cardiol, 1996. **78**(7): p. 801-7.
68. Devereux, R.B., et al., *Comparison of enalapril versus nifedipine to decrease left ventricular hypertrophy in systemic hypertension (the PRESERVE trial)*. Am J Cardiol, 1996. **78**(1): p. 61-5.
69. Palmieri, V., et al., *Reliability of echocardiographic assessment of left ventricular structure and function: the PRESERVE study. Prospective Randomized Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement*. J Am Coll Cardiol, 1999. **34**(5): p. 1625-32.
70. Srivastava PM, B.L., Calafiore P., *Lateral vs medial mitral annular tissue Doppler in the echocardiographic assessment of diastolic function and filling pressures: which should we use?*. European Journal of Echocardiography, 2005. **6**: p. 97-106.

71. Rakowski, H., 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*. J Am Soc Echocardiogr, 1996. **9**(5): p. 736-60.
72. Rakowski H., A.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, 1996. **9**(5): p. 736-760.
73. D., L.R., *Seminars in medicine of the Beth Israel Deaconess Medical Center. Insulin-like growth factors*. N Engl J Med., 1997. **336**: p. 633-640.
74. Colao, A., *Improvement of cardiac parameters in patients with acromegaly treated with medical therapies*. Pituitary, 2011.
75. Bogazzi, F., et al., *High prevalence of cardiac hypertrophy without detectable signs of fibrosis in patients with untreated active acromegaly: an in vivo study using magnetic resonance imaging*. Clin Endocrinol (Oxf), 2008. **68**(3): p. 361-8.
76. de Simone, G., et al., *Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight*. J Am Coll Cardiol, 1992. **20**(5): p. 1251-60.
77. Fazio, S., et al., *Impaired cardiac performance is a distinct feature of uncomplicated acromegaly*. J Clin Endocrinol Metab, 1994. **79**(2): p. 441-6.
78. al., B.R.e., *Cardiac effects of slow-release lanreotide, a slow-release somatostatin analog, in acromegalic patients*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1999. **84**: p. 527-532.
79. al., M.B.e., *Chronic treatment with the somatostatin analog octreotide improves cardiac abnormalities in acromegaly*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1993. **77**: p. 790-793.
80. al., T.I.e., *The cardiovascular effects of oncreotide treatment in acromegaly: an echocardiographic study*. Clinical Endocrinology 1989. **30**: p. 619-625.

81. G. Minniti, C.M., *Marked improvement in cardiovascular function after successful transsphenoidal surgery in acromegalic patients*. Clinical Endocrinology 2001. **55**: p. 307-313.
82. Fijalkowski, M., et al., *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*. J Am Soc Echocardiogr, 2010. **23**(10): p. 1060-6.
83. Ciulla, M.M., et al., *Evaluation of cardiac structure by echoreflectivity analysis in acromegaly: effects of treatment*. Eur J Endocrinol, 2004. **151**(2): p. 179-86.
84. Minczykowski, A., et al., *The influence of growth hormone therapy on ultrasound myocardial tissue characterization in patients with childhood onset GH deficiency*. Int J Cardiol, 2005. **101**(2): p. 257-63.
85. Di Bello, V., et al., *Myocardial tissue characterization and aortic stenosis*. J Am Soc Echocardiogr, 2010. **23**(10): p. 1067-70.
86. Di Bello, V., et al., *Severe aortic stenosis and myocardial function: diagnostic and prognostic usefulness of ultrasonic integrated backscatter analysis*. Circulation, 2004. **110**(7): p. 849-55.
87. Fijalkowski, M., *Ocena zmian w przebudowie serca po wymianie zastawki aortalnej u pacjentów z izolowaną stenozą aortalną za pomocą badania echokardiograficznego oraz ultradźwiękowej charakterystyki tkanek z uwzględnieniem polimorfizmu genów układu renina-angiotensyna-aldosteron*, G.U. Medyczny, Editor. 2007.
88. Lang, R., *Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*. J Am Soc Echocardiogr, 2015. 28: p.1-39.
89. Praca zbiorowa, *Interna Szczeklika, Podręcznik Chorób Wewnętrznych 2014*, PZWL, 2014.
90. Maceira, AM., et al., *Ultrasonic backscatter and serum marker of cardiac fibrosis in hypertensives*. Hypertension, 2002. 39(4): p. 923-8.

91. Coalo, A., et al., *Effects of 1-year treatment with octreotide on cardiac performance in patients with acromegaly. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1999. 84: p. 17–23.