МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

КАТЕДРА ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

д-р Емил Славев Начев

Промени в някои сърдечно-съдови и тиреоидни показатели при акромегалия

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд
за присъждане на образователна и научна степен „доктор“

по докторска програма „Ендокринология”

Научни ръководители:

Проф. Д-р Сабина Захариева, дмн

Проф. Д-р Русанка Ковачева, дм

Дисертационният труд е с обем 103 стандартни машинописни страници текст и 23 страници литература и е онагледен с 27 таблици и 9 фигури. Библиографската справка съдържа 444 литературни източници.

Докторантът работи като асистент по специалността „Ендокринология и болести на обмяната" към Катедра по Ендокринология, Медицински Университет - София. Докторантурата е към същата катедра.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Учебно-научния съвет към Катедра по Ендокринология, Медицински Университет – София, състоял се на 17.06.2020 год.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 29.10.2020 г. от 12:00 часа в учебната зала на УСБАЛЕ "Академик Иван Пенчев" ЕАД, гр. София, ул. Здраве 2, пред научно жури в състав:

1. Доц. д-р Атанаска Петрова Еленкова, дм
2. Доц. д-р Александър Димитров Шинков, дм
3. Проф. д-р Мария Миткова Орбецова, дм
4. Проф. д-р Жулиета Борисова Геренова, дм
5. Доц. д-р Катя Николова Тодорова, дм

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ-София и са на разположение на интересуващите се.

Съдържание стр.

Използвани съкращения 7

Въведение 11

Цел и задачи 15

Материал и методи 15

Резултати 26

Обсъждане 60

Изводи 73

Приноси на дисертацията 74

Публикации във връзка с дисертационния труд 76

Участия в медицински форуми, свързани с дисертацията 76

Научни проекти, свързани с дисертацията 78

Благодарности 79

Най-често използвани съкращения

АН – артериално налягане
АР – активен ренин
АХ – артериална хипертония
ДА – допаминови агонисти
ЗД – захарен диабет
ЕКГ – електрокардиография
ЕхоКГ – ехокардиография
ИТМ – индекс на телесна маса
МЕН-1 – множествена ендокринна хиперплазия тип 1
МЕН-4 – множествена ендокринна хиперплазия тип 4
МУ – медицински университет
ОГТТ – орален глюкозо-толерансен тест
ОХРХ – освобождаващ хормон на растежния хормон
ПРА – плазмена ренинова активност
РААС – ренин-ангиотензин-алдостероновата система
РАРХ – рецепторен антагонист на растежния хормон
РХ – растежен хормон
СА – соматостатинови аналози
ССЗ – сърдечно съдови заболявания
ССС – сърдечно-съдовата система
СН – сърдечна недостатъчност
ТАБ – тънкоиглена аспирационна биопсия
ФИ – фракция на изтласкване
ФС – фракция на скъсяване
УСБАЛЕ – Университетска специализирана болница за активно лечение по ендокринология
ЯМР – адрено-магнитен резонанс
AIP – арил-хидрокарбониев рецептор-взаимодействащ протеин
ALS – киселинно лабилна субединица
Anti-TPO – анти-тиреопероксидазни антитела
AO – възходяща част на аортата
ASA – американско дружество на анестезиолозите
ASE – американската асоциация по ехокардиография
ATC – анатомична терапевтична и химична класификация на лекарствените вещества
BSA – телесна повърхност
CDKN1B – циклин зависима киназа N 1B
E/A – съотношение на ранен към късен пик на трансвалвуларен кръвоток
EDV – теледиастолен обем

ENaC – натриев канал на епителните клетки
ESV – телесистолен обем
FT4 – свободен Т4
DTE – време на децелерация
FIPA – фамилни изолирани хипофизни аденоми
GNAS – GNA S complex locus
GPR101 – G protein-coupled receptor 101
IGF-I – инсулиноподобен растежен фактор 1
IGF- 1/ ULN – индекс на съотношение на IGF-I към полово и възрастово специфична горна граница на нормата
IGFBP – инсулиноподобен растежен фактор свързващ протеин
IRMA – имунорадиометрични методи на анализ
IVRT – време на изоволуметрична релаксация
IVSTD – диастолен размер на междукамерната преграда
IVSTS – систолен размер на междукамерната преграда
JNC – съвместен национален комитет
kDa – килоДалтон
LA – ляво предсърдие
LVIDD – теледиастолен размер на лява камера
LVIDS – телесистолен размер на лява камера
MGMT – метилгуанин метилтрансфераза
PET – протонно емисионна томография
PgE2 – простагландин Е2
PI3K – фосфоинозитид 3-киназа
PKC – протеин киназа С
PPRT – белтъчно-рецепторна радионуклеидна терапия
PWTD – диастолен размер на задната стена на лява камера
PWTS – систолен размер на задната стена на лява камера
RAS – H-RAS – Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog
RIA – радиоимунологичен анализ
SDHx – сукцинатдехидрогеназен комплекс
SERMs - селективни естроген рецепторни модулатори
SSTR2 – соматостинови рецептори подтип 2
SSTR5 – соматостинови рецептори подтип 5
SV – ударен обем
TRH – освобождаващ хормон на тиреостимулиращия хормон
Tc99 – технеции 99
TSH - тиреостимулиращ хормон
TTE – трансторакална ехокардиография
Т3 – трийодтиронин
Т4 – тироксин

VEGF – съдов ендотелен растежен фактор
VEGFR – рецептор на съдовия ендотелен растежен фактор
XLAG – Х-свързан акрогигантизъм
CI – доверителен интервал

ВЪВЕДЕНИЕ

Акромегалията е клиничен синдром, резултат от повишена секреция на растежен хормон /РХ/.

През 1895 г. Pierre Marie, френски невролог, въвежда термина акромегалия (от гръцки akros – крайник и megas – голям).

РХ осъществява своите ефекти в периферните тъкани по директни и индиректни механизми. Повечето от ефектите на РХ се реализират чрез IGF-I. Той се секретира основно в черния дроб, откъдето попада в системното кръвообръщение. Установена е и локална секреция на IGF-I в периферните тъкани. РХ реализира ефектите си и чрез други медиатори: прото-онкоген c-myc, тромбоцитен освобождаващ растежен фактор. Възможно е РХ и/или IGF-I да въздействат върху сърдечно-съдовата система и по индиректни механизми. Един от тези механизми е инсулиновата резистентност. Известно е, че при захарен диабет има увреди, подобни на тези при акромегалия. Голяма част от болните с активна, неусложнена акромегалия, са с инсулинова резистентност и компенсаторна хиперинсулинемия.

Хиперсоматотропизмът увеличава честотата на сърдечно-съдовите заболявания /ССЗ/, които са една от най-честите причини за смърт при болните с акромегалия. Дори при съвременно лечение, със значително по-добър ефект по отношение на овладяването на хиперсоматотропизма, смъртността от сърдечно-съдови заболявания е 2-3 пъти по голяма от тази в общата популация. Счита се, че акромегалията е второто ендокринно заболяване след захарния диабет, свързано с висок сърдечно-съдов риск. Промените в сърцето са: морфологични – кардиомегалия /хипертрофия, дилатация/, фиброза, трофични нарушения, засягане на интрамуралните коронарни артерии и функционални – диастолна и систолна дисфункции, сърдечна недостатъчност /застойна, хиподебитна/, камерни аритмии. Хемодинамичните промени са в контрактилитета, съдовата резистентност, повишен плазмен обем. Артериалната хипертония /АХ/ е с честота 35–50 % при болните от акромегалия. АХ, както и повечето промени в сърдечно-съдовата система /ССС/, при акромегалия, корелира с давността на заболяването, а не с нивото на РХ. В генезата ѝ участват: увеличен сърдечен дебит, увеличена

бъбречна реабсорбция на Na+ и Cl- като пряк ефект на РХ и IGF-I в дисталните бъбречни тубули или понижени атриален и мозъчен натриуретични пептиди, ендогенен дигоксиноподобен фактор, хиперкатехоламинемия, хиперинсулинизъм. АХ е от обемен тип, като ренин-ангиотензин-алдостероновата система /РААС/ съучаства в генезата, което се потвърждава и от генен полиморфизъм на алелите, кодиращи тази система.

Акромегалията се характеризира с повишена склонност към туморогенеза. Висока е честотата на струмите. Връзка между акромегалията и струмигенезата е установена палпаторно още през 1932 от Rolleston. Това се дължи основно на IGF-I, за който тиреоцитите имат експресиран рецептор. Струмите са предимно нодозни, като е повишена и честотата на тиреоидния карцином. По чести са нетоксичните струми, докато токсичните са значително по-редки, около 14%. Честотата на автоимунните тиреоидни заболявания е сравнима с тази в общата популация. Важен фактор в струмигенезата е ТСХ, който отсъства при пациенти с вторичен хипотиреоидизъм.

Настоящият дисертационен труд цели да даде отговор на някои актуални въпроси, свързани със сърдечно-съдовите и тиреоидни промени при акромегалия, както и определяне на конкретен подход при диагностиката и лечението им, а именно:

- Какви са морфологичните и функционални кардиологични промени при акромегалия, определени ехокардиографски?
- Каква е честотата на артериалната хипертония при акромегалия?
- Какви са промените в РААС и други вазоактивни субстанции при акромегалия и участието им в патогенезата на артериалната хипертонния при това заболяване?
- Промените в РААС биха ли изменили медикаментозното лечение на артериалната хипертония при акромегалия?
- Какви са морфологичните и функционални промени на щит

РХ осъществява своите ефекти в периферните тъкани по директни и индиректни механизми. Повечето от ефектите на РХ се реализират чрез IGF-I. Той се секретира основно в черния дроб, откъдето попада в системното кръвообръщение. Установена е и локална секреция на IGF-I в периферните тъкани. РХ реализира ефектите си и чрез други медиатори: прото онкоген c-myc., тромбоцитен освобождаващ растежен фактор. Възможно е РХ и/или IGF-I да въздействат върху сърдечно-съдовата система и по индиректни механизми. Един от тези механизми е инсулиновата резистентност. Известно е, че при захарен диабет има увреди подобни на тези при акромегалия. Голяма част от болните с активна, неусложнена акромегалия са с инсулинова резистентност и компенсаторна хиперинсулинемия.

Хиперсоматотропизмът увеличава честотата на сърдечно-съдовите заболявания /ССЗ/, които са една от най-честите причина за смърт при болните с акромегалия. Дори при съвременно лечение, със значително по- добър ефект по отношение на овладяването на хиперсоматотропизма, смъртността от сърдечно-съдови заболявания е 2-3 пъти по- голяма от тази в общата популация. Счита се, че акромегалията е второто ендокринно заболяване след захарния диабет, свързано с висок сърдечно-съдов риск. Промените в сърцето са: морфологични- кардиомегалия /хипертрофия, дилатация/, фиброза, трофични нарушения, засятане на интрамуралните коронарни артерии и функционални- диастолна и систолна дисфункции, сърдечна недостатъчност /застойна, хиподебитна/, камерни аритмии. Хемодинамичните промени са в контрактилитета, съдовата резистентност, повишен плазмен обем. Артериалната хипертония /АХ/ е с честота 35 – 50 % при болните от акромегалия. АХ, както и повечето промени в сърдечно-съдовата система /ССС/, при акромегалия, корелира с давността на заболяването, а не с нивото на РХ. В генезата и участват: увеличен сърдечен дебит, увеличена бъбречна реабсорбция на Na+ и Cl- / като пряк ефект на РХ и IGF-I в дисталните бъбречни тубули или понижен атриален и мозъчен натриуретични пептиди/, ендогенен дигоксиноподобен фактор, хиперкатехоламинемия, хиперинсулинизъм. Тя е от обемен тип, като ренин-ангиотензин-алдостероновата система /РААС/ съучаства в генезата, което се потвърждава и от генен полиморфизъм на алелите кодиращи тази система.

Акромегалията се характеризира с повишена склонност към туморогенеза. Висока е честотата на струмите. Връзка между акромегалията и струмигенезата е установена, палпаторно още през 1932 от Rolleston. Това се дължи основно на IGF-I, за който тиреоцитите имат експресиран рецептор. Струмите са предимно нодозни, като е повишена и честотата на тиреоидния карцином. По-чести са нетоксичните струми, докато токсичните са значително по-редки, около 14%. Честотата на автоимунните тиреоидни заболявания е сравнима с тази в общата популация. Важен фактор в струмигенезата е ТСХ, който отсъства при пациенти с вторичен хипотиреоидизъм.

Настоящият дисертационен труд цели да намери отговор на някои актуални въпроси, свързани със сърдечно- съдовите и тиреоидни промени при акромегалия, както и определяне на конкретен подход при диагностиката и лечението им:

- Какви са морфологичните и функционални кардиологични промени при акромегалия, определени ЕхоКГ-ски?
- Каква е честотата на артериалната хипертония при акромегалия?
- Какви са промените в РААС и други вазоактивни субстанции при акромегалия и участието им в патогенезата на артериалната хипертонния при това заболяване?
- Това би ли променило медикаментозното лечение на артериалната хипертония при акромегалия?
- Какви са морфологичните и функционални промени на щитовидната жлеза при акромегалия?
- Това би ли променило диагностичния подход и лечение на тиреоидните заболявания при акромегалия?

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел на проучването е да се изследват два актуални аспекта на въздействие на акромегалията – влияние на хиперсоматотропизма върху сърдечно-съдовата система и върху щитовидната жлеза.

За изпълнението на тази цел бяха определени следните задачи:

1. Да се установи честотата на АХ при изследваните групи болни с акромегалия.
2. Да се проучи връзката между АХ и активността, и давността на акромегалията.
3. Да се установят промени в някои хуморални фактори, участващи в патогенезата на АХ и увредата на съдовата стена при акромегалия: ренин (АР и ПРА), Алдостерон, PgE2, VEGF.
4. Да се сравнят ехокардиографските показатели /морфологични и функционални/ на групите пациенти с акромегалия и съответните контролни групи.
5. Да се установи зависимост между ехокардиографските показатели с давността, активността на акромегалията и нивата на РХ и IGF-I.
6. Да се установи честотата и вида на струмите при болни с акромегалия /нодозни и дифузни/, както и честота на малигненост при оперираните нодозни струми.
7. Да се установи зависимост между обема на щитовидната жлеза с давността, активността на акромегалията и нивата на РХ и IGF-I.
8. Да се установи честотата на нарушенията в тиреоидната функция, както и честотата на автоимунни тиреоидни заболявания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

1. Дизайн: Извършени бяха 4 проспективни крос-секционни проучвания, 3 от които със сравнителен характер, тип «случай-контрола».

1.1 Честота на артериалната хипертония при изследваните болни с акромегалия. Роля на някои хуморални и хормонални фактори, участващи в нейната генеза.

В проучването са включени 55 болни с акромегалия, 18 мъже и 37 жени на средна възраст 50.87 г. ± 11.99 г., разделени в три групи:

- 20 болни с активна акромегалия, без лечение – 8 мъже и 12 жени на средна възраст 49,65 г. ± 12,17 г.
- 15 болни с активна акромегалия на фона на патогенетично лечение, без да са достигнати критериите за ремисия – 5 мъже и 10 жени на средна възраст 50,53 г. ± 13,66 г.
- 20 болни с неактивна акромегалия, 5 мъже и 15 жени на средна възраст 52,35 г. ± 10,92 г.

Всяка от горните групи е разделена на 2 подгрупи – с и без АХ.

Включени са и две здрави контролни групи:

- 20 здрави контролни индивиди – 10 мъже и 10 жени на средна възраст 39,75 г. ± 10,42 г.
- 20 контролни индивиди с есенциална хипертония – 8 мъже и 12 жени на средна възраст 52.6г. ± 5,39г.

1.2 Промени на някои хуморални фактори /АР, Алдостерон, PgE2, VEGF/, участващи в патогенезата на артериалната хипертония при акромегалия

В проучването са включени 61 болни с акромегалия, 19 мъже и 42 жени, разделени в две групи:

- 41 болни с активна акромегалия, 12 мъже, 29 жени на средна възраст 46,83 г. ±11,5 г.
- 20 болни с неактивна акрометалия, 7 мъже и 13 жени на средна възраст 47,25 г. ±9,96 г.

Включени са две контролни групи:

- 41 клинично здрави контролни индивиди – 18 мъже и 23 жени на средна възраст 34.85 г. ±10.8 г.
- При 20 от тях – 11 мъже и 9 жени на средна възраст 29,1 г. ± 7,98 г. се изследва нивото на PgE2 в плазмата.
- 117 контролни пациенти с есенциална хипертония – 37 мъже и 80 жени на средна възраст 47.58г. ± 14,12 г.

1.3. Ехокардиографски промени при болни с акромегалия

В проучването са включени 229 лица:

- 146 болни с акромегалия, 56 мъже и 90 жени на средна възраст 50,59 г. ± 12,48 г.
- 83 контролни индивиди, 34 мъже и 49 жени на средна възраст 49,0 г. ± 12,5 г.

Те са разделени по групи съобразно пола, активността на акромегалията и наличието на артериална хипертония. Групите болни и съответните контролни групи съвпадат напълно по пол и възраст.

Мъже:

- Група 1 – 6 нормотензивни пациенти без активност на акромегалията. Контролната група е от 6 нормотензивни мъже. Средната възраст на пациентите и контролните групи е съответно 48,17 г. ±14,8 г. и 48,17 г. ±15 г., (p=1.0); средният ръст е 175,2 см ±5,4 см и 178,7 см ±4,8 см, съответно (p=0.295); средното тегло е 87,8 кг ±12,1 кг и 88,2 кг ±10,8 кг, съответно (p=0.959), p – коефициент на значимост.
- Група 2 – 16 пациенти с артериална хипертония без активност на акромегалията. Контролната група е от 16 мъже с артериална хипертония. Средната възраст на пациентите и контролните групи е съответно 53,2 г. ±14 г. и 53,3 г. ±13,3 г., (p=0.985); средният ръст е 175,6 см ±8,7 см и 178,5 см ±6,2 см, съответно (p=0.340); средното тегло е 93,1 кг ±18,8 кг и 92,1 ±12,4 кг, съответно (p=0.843).
- Група 3 – 18 нормотензивни пациента с активност на акромегалията. Контролната група е от 18 нормотензивни мъже. Средната възраст на пациентите и контролните групи е съответно 46,6 г. ±13 г. и 48,1 г. ±12,9 г., (p=0.776); средният ръст е 180,3 см ±12,3 см и 184,7 ±8.4 см, съответно (p=0.049); средното тегло е 97,6 кг ±24,4 кг и 94,1 кг ±9.9 кг, съответно (p=0.812).

- Група 4 – 16 пациенти с артериална хипертония с активност на акромегалията. Контролната група е от 16 мъже с артериална хипертония. Средната възраст на пациентите и контролните групи е съответно 49,3 г. ±14,4 г. и 49,7 г. ±14,2 г., (p=0.895); средният ръст е 179,1 см ±10,6 см и 181,1 см ±6,2 см, съответно (p=0.156); средното тегло е 96,1 кг ±17,8 кг и 100,9 кг ±15,4 кг, съответно (p=0.462).

Жени:

- Група 1 – 15 нормотензивни пациенти без активност на акромегалията. Контролната група е от 15 нормотензивни жени. Средната възраст на пациентите и контролните групи е съответно 42,3 г. ± 13,5 г. и 45,2 г. ±13 г., (p=0.418); средният ръст е 168 см ±6,8 см и 166,3 см ±2,7 см, съответно (p=0.917); средното тегло е 79,1 кг ±17,7 кг и 75,7 кг ±7.3 кг, съответно (p=0.835).
- Група 2 – 26 пациенти с артериална хипертония без активност на акромегалията. Контролната група е от 26 жени с артериална хипертония. Средната възраст на пациентите и контролите е съответно 57,5 г. ±6,3 г. и 57,7 г. ±5,5 г., (p=0.898); средният ръст е 161,7 см ±6,7 см и 162,6 см ±5,8 см, съответно (p=0.719); средното тегло е 80,1 кг ±13,8 кг и 78,6 кг ±10,4 кг, съответно (p=0.403).
- Група 3 – 18 нормотензивни пациенти с активност на акромегалията. Контролната група е от 18 нормотензивни жени. Средната възраст на пациентите и контролните групи е съответно 37,4 г. ±12 г. и 38,1 г. ±10,8 г., (p=0.812); средният ръст е 166,8 см ±5,8 см и 163,7 см ±7,2 см, съответно (p=0.341); средното тегло е 71,9 см ±10,4 см и 72,1 ±10,8 кг, съответно (p=0.579).
- Група 4 – 31 пациенти с артериална хипертония с активност на акромегалията. Контролната група е от 31 жени с артериална хипертония. Средната възраст на пациентите и контролните групи е съответно 55,4 г. ±7 г. и 55,5 г. ±7,1 г.. (p=0.866); средният ръст е 163,4 см ±6 см и 163,5 см ±5,2 см, съответно (p=0.729); средното тегло е 82,2 kg ±16,7 кг и 74,4 кг ±9.4 кг, съответно (p=0.063).

Всички пациенти с артериална хипертония са добре компенсирани на фона на антихипертензивна терапия.

Всички контролни пациенти с АХ са на медикаментозна терапия и с добър контрол на АН.

Използваните антихипертензивни медикаменти са: калциеви антагонисти, АСЕ инхибитори, сартани, диуретици, бета блокери, алфа-1 блокери. В проучванията, включващи изследване на хуморалните фактори, участващи в патогенезата на артериалната хипертония, използваните антихипертензивни медикаменти са: калциеви антагонисти и алфа-1 блокери.

1.4. Промени на щитовидната жлеза при болни с акромегалия

В проучването са включени 146 болни с акромегалия, 56 мъже и 90 жени на средна възраст 50,59 г. ±12,48 г. Всички пациенти са в еутиреодно състояние, както при пациентите с нарушена функция, при медикаментозна компенсация.

Болните са разпределени в следните групи:

- 91 болни с активна акромегалия
- 55 болни с неактивна акромегалия

Всяка от тези групи е разделена по пол.

2. Методични подходи

2.1. Документален метод, анкета и полусвободно интервю. Използвани са методи за снемане на анамнеза при участниците в проучването, с акцент върху симптомите на основното заболяване, давността, контрола /клиничен, биохимичен и на съпътстващата патология/, данни за сърдечно-съдови нарушения, както и такива на щитовидната жлеза.

2.2. Клинични методи:

2.2.1. Антропометрични методи: Измерване на ръст [см] и тегло [кг]; Индекс на телесна маса (ИТМ) – изчислен по формулата: ИТМ= телесно тегло [кг]/ръст [м]2 . Затлъстяването е дефинирано като индекс на телесна маса (ИТМ) ≥ 30 kg/m2, съобразно

определението на СЗО. Телесната повърхност (BSA) е изчислена по формулата на Mosteller: BSA (m^2)= ([Ръст(cm) x Телесно тегло (kg)]/ 3600)½

Физикален преглед: пълен физикален статус с акцент върху аускултаторния сърдечен статус и палпация на щитовидна жлеза.

2.2.3. Измерване на артериалното налягане. Извършва се с анероиден сфигмоманометър, в седнало положение, след поне пет минути покой, трикратно; взета е средноаритметична стойност от трите измервания за систолното и диастолно налягане. Артериалната хипертония е дефинирана съобразно препоръките на JNC 7.

2.3. Инструментални методи:

2.3.1. Holter мониториране на АН. На всички участници в проучване 1 е проведено и 24-часово мониториране на АН и пулсовата честота с апарат Oscar /Sun tech USA/. Измерванията през деня /от 6 до 22ч/ са на 15 минутни интервали, а през нощта /от 22 до 6 ч./ на 30 минутни интервали. Регистрирани са среднодневно, среднонощно и средноденонощно АН.

2.3.2. Ехокардиография. На всички участници в проучване 3 е извършена едноразмерна (1P-TTE) и двуразмерна (2P-TTE) транс-торакална ехокардиография; цветна и пулсова доплерова ехокардиография от двама високо квалифицирани ехокардиографисти, които не са запознати с протокола на проучването и данните на изследваните лица.

Ехокардиографските измервания са направени съгласно изискванията на Американската Асоциация по Ехокардиография (ASE – American Society of Echocardiography). Ехокардиографията е осъществена в ляво странично положение от парастернална и апикална позиция с 2,5 MHz трансдюсер Phased Array, работещ с пулсова доплерова честота 2,5 MHz на апарат (Aloka SSD-4000)

Извършени са следните измервания: телесистолен и теле-диастолен размер на лявата камера (LVIDS, LVIDD), систолен и диастолен размер на междукамерната преграда (IVSTS, IVSTD) и на задната стена на лява камера (PWTS, PWTD). Размерите на лявото предсърдие (LA) и възходящата част на аортата (AO), теледиастолен

(EDV), телесистолен (ESV), ударен обем (SV) – представени са като индекси (Xi = X/BSA).

Левокамерната маса (LVM), представена и като индекс (LVMi), е изчислена по Penn-cube метод, съобразно формулата на Devereux:

$$LVMi\ (g/m^2) = (1,04x(IVST + LVID + PWT)3 – (LVID)3 – 13,6)/BSA$$

Като критерии за хипертрофия се приемат стойности > 136 g/m² за мъже и стойности > 100 g/m² за жени.

Оценката на левокамерната систолна функция е базирана на два основни показателя – фракция на изтласкване (EF) и фракция на скъсяване (EFS), с нормални стойности респективно: EF >50% и EFS от 30% до 45%.

Диастолната функция на лявата камера е оценена на базата на времето на децелерация (DTE) и времето на изоволуметрична релаксация (IVRT). Времето на децелерация (DT) се измерва от върха на E – вълната по наклона до базовата линия. Нормалните стойности са 199±32 msec. Времето на изоволуметрична релаксация (IVRT) се измерва от момента на затваряне на аортната клапа до момента на отваряне на митралната клапа при пробен обем на PW Doppler поставен пред предното митрално платно на изходния тракт на лявата камера, като се регистрират едновременно митралния и аортния кръвоток (норма 69±12 msec). За нарушена левокамерна релаксация се приемат стойности на DTE над 240 msec и на IVRT над 100 msec.

Диастолната функция на дясна камера е преценена по съотношение на ранен към късен пик на трансвалвуларен кръвоток на трикуспидалната клапа (tric e/a) и времето на децелараций на дясна камера (tric DT).

2.3.2. Ехография на щитовидна жлеза. Ехографското изследване на щитовидната жлеза е извършено от един ехографист с апарат Toshiba ECCOCEE, модел SSA – 340A с линеарен трансдюсер, с честота 10MHz.

Обемът на щитовидната жлеза е изчислен като сбор от обемите на двата дяла и истмуса, по формула за обем на елипсоид (π/6 x X x Y x Z). Струмите са разделени на дифузни и нодозни. Дифузната струма е дефинирана при обем > 24,31 мл за мъже и > 18,78 мл за жени, а нодозната при размер на възлите > 5мм.

2.4. Лабораторни методи:

2.4.1. Хормонален и имунологичен анализ. Извършва се в сертифицирана и централизирана лаборатория (Радиоимунологична лаборатория на УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев"). Кръвните проби са взети чрез венепункция, сутрин. Отделянето на серума е осъществано чрез центрофугиране при стайна температура. Пробите, които не се анализират веднага, се съхраняват замразени при -80°C до момента на извършване на анализа.

2.4.1.1.Измерване на PX и IGF-I:

Серумният PX е измерен чрез флуороимунологичен метод, базиран на директна-сандвич техника с две моноклонални антитела, свързващи два различни епитопа на човешка молекула на PX (Delfia). Използвани са реактиви на фирмата Perkin Elmer Life and Analytical Sciences, Wallac Oy, Finland с аналитична чувствителност < 0,03 mIU/l и точност – коефициент на грешка на вътрешния анализ (intraassay coefficient of variation – CV) – 3,9% и коефициент на междуаналитична грешка (interassay CV) – 5%.

Серумният IGF-I е измерен чрез имунорадиометричен метод след кисела алкохолна екстракция с реактиви на фирмата Immunotech, Beckman Coulter Co, France, с аналитична чувствителност < 0,26 nmol/l и точност (intraassay CV) – 6,3% и interassay CV – 6,8%.

2.4.1.2. Измерване TCX, FT4 и Anti-TPO:

Серумният TSH е измерен чрез имунорадиометричен метод с реактиви на фирмата THERMO scientific/BRAHMS – Germany, с аналитична чувствителност 0,02 mIU/l и точност intraassay CV – 2,5%, interassay CV – 4,1%.

Серумният FT4 е измерен чрез радиоимунологичен метод с реактиви на фирмата THERMO scientific/BRAHMS – Germany, с аналитична чувствителност 1,25 pmol/l и точност – intraassay CV – 3,4% и interassay CV – 5,1%.

Серумният Anti-TPO е измерен чрез радиоимунологичен метод с реактиви на фирмата THERMO scientific/BRAHMS – Germany, с аналитична чувствителност <50 U/m, като стойности >60 U/ml се приемат за позитивни и точност – intraassay CV 4,5% и interassay CV 9,9%

2.4.1.3. Измерване на Алдостерон, Плазмен Активен Ренин /АР/ и Плазмена Ренинова Активност /ПРА/:

Алдостеронът (pmol/l) е измерен по радиоимунологичен метод с реактиви на фирмата Immunotech, Beckman Coulter Company, Марсилия, Франция, с аналитична чувствителност 16,6 pmol и точност – intraassay и interassay CV съответно 9% и 9,2 %.

Плазменият Активен Ренин /АР/ е измерен по IRMA метод, използващ сандвич техтика, с две моноклонални антитела, свързващи се с различни части на рениновата молекула. Реактивите са на Nichols Institute Diagnostics, USA, с чувствителност 2,7mU/L и точност – intraassay и interassay CV съответно 3,1% и 7,1 %. В случаите при АР<0.3 ng/ml/h или недоловими нива, е приета АР= 0,3 ng/ml/h.

Плазмена ренинова активност (ПРА) (ng/ml/h) е измерена чрез количествено определяне на ангиотензин-I, използвайки комерсиален радиоимунологичен реактив на фирмата DiaSorin S.p.A., Saluggia (VC), Italy. Аналитичната чувствителност на този реактив е 0,20 ng/ml; точност – intraassay CV – 5,4% и interassay CV – 7,5%. Кръстосаната реактивност с ангиотензин-II, хептапептид и хексапептид е под 0,02%. В случаите при ПРА<0,3 ng/ml/h или недоловими нива, е приета ПРА= 0,2 ng/ml/h.

2.4.1.4. Измерване на серумните нива на Простагландин Е2 /PgE2/ и Съдов Ендотелен Разтежен фактор /VEGF/:

Серумен Простагландин Е2 /PgE2/ е измерен по метод ELISA. Използваните реактивите са на фирмата R&D Systems, с

чувствителност 36,2 pg/ml и точност – intrassay и interassay CV съответно 10,73% и 4,0%.

Серумен съдов ендотелен разтежен фактор /VEGF/ също е измерен по метод ELISA. Използваните реактивите са на фирмата R&D Systems, с чувствителност 9 pg/ml и точност – intraaссаъ и interassay CV съответно 5,43% и 7,33%.

2.4.2. Биохимичен анализ. Този анализ се извърши в сертифицирана и централизирана лаборатория (Клинична лаборатория на УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев"). Кръвните проби са вземани чрез венепункция, сутрин. Изследвани са – глюкоза, креатинин, холестерол, триглецириди, електролити и др.

2.5. Математични модели:

Обемът на щитовидната жлеза е изчислен като сбор от обемите на двата дяла и истмуса по формула за обем на елипсоид ($\pi/6$ x X x Y x Z).

Идексът на телесна маса (ИТМ) е изчислен по формулата: ИТМ = телесно тегло[кг] /ръст [м]2 .

Телесната повърхност е изчислена по формулата на Mosteller: BSA (m^2)=([Ръст(cm) x Телесно тегло (kg)]/ 3600)½

Телесистолен и теледиастолен размер на лявата камера (LVIDS, LVIDD), систолен и диастолен размер на междукамерната преграда (IVSTS, IVSTD) и на задната стена на лява камера (PWTS, PWTD), размерите на лявото предсърдие (LA) и възходящата част на аортата (AO), теледиастолен (EDV), телесистолен (ESV), ударен обем (SV), са представени като индекси (Xi = X/BSA). Левокамерната маса (LVM), представена и като индекс (LVMi), е изчислена по Penn-cube метод, съобразно формулата на Devereux:

$$LVMi\ (g/m^2) = (1,04x(IVST + LVID + PWT)3 – (LVID)3 – 13,6)/BSA$$

IGF-I/ ULN – индекс на съотношение на IGF към горна граница на нормата

2.6. Статистически методи: Получените данни са обработени със следните статистически методи:

1. **Дескриптивна статистика**
   - средна аритметична, медиана – мерки за оценка на централната тенденция;
   - стандартно отклонение – мярка за оценка на разсейването;
   - стандартна грешка на средната аритметична;
   - честотни таблици – абсолютни честоти – броят на единиците в отделно взета група; относителни честоти – броят на единиците в отделно взета група, отнесен към общия брой единици в съвкупността;
2. **Тестове за проверка на статистически хипотези**
   - Тест на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov) и тест на Шапиро-Уилк (Shapiro-Wilk) – проверка за нормалност на разпределението на количествена променлива;
   - Чи-квадрат тест (Chi-square test) или тест на Фишер (Fisher`s exact test) – търсене на връзка между две категорийни променливи;
   - Еднофакторен дисперсионен анализ (Analysis of Variance – ANOVA) – проверка за равенство на средните стойности на повече от две групи;
   - Тест за множествени сравнения (Post Hoc Tests – Tukey). Прилага се след ANOVA теста за сравнения по двойки;
   - Т-тест при две независими групи (Independent-Samples T-test) – при нормално разпределение на изследваната променлива;
   - Непараметричен тест на Кръскал-Уолис (Kruskal-Wallis test) при сравняване на повече от две независими групи – използва се при рангови данни или когато формата на честотното разпределение е различна от формата на нормалното разпределение;
   - Непараметричен тест на Ман-Уитни (Mann-Whitney test) при сравняване на две независими групи – използва се при рангови данни или когато формата на честотното разпределение е различна от формата на нормалното разпределение;
   - Корелационен коефициент на Пиърсън (Pearson) – при нормално разпределение на изследваната променлива;
   - Рангов корелационен коефициент на Спиърмън (Spearman's rho) – при рангови данни или в случаите, когато формата на

честотните разпределения на изследваните променливи е различна от формата на нормалното разпределение.

Използваното критично ниво на значимост е α=0,05. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато P стойността (P-value) е по-малка от α. За обработка на данните от проучването е използван специализирания статистически пакет SPSS версия 13.0.

РЕЗУЛТАТИ

1 Честота на артериалната хипертония при изследваните болни с акромегалия. Роля на някои хуморални и хормонални фактори, участващи в нейната генеза.

Демографските характеристики и средните стойности на основните изследвани показатели на лицата, включени в проучването, са представени в съответните таблици /табл. 1.1, 1.2, 1.3, 1.4./.

1.1 Честота на артериална хипертония. Промени в нивото на АН при активност и ремисия на заболяването.

При болните с акромегалия е установена много висока честота на АХ – 63,64%. Не е установена статистически значима разлика в честотата на АХ при трите групи с акромегалия /табл. 1.1/. Не е установена разлика в честотата на АХ и при сравнението на групите с активна /А и В/ спрямо групата с неактивна /С/ акромегалия /фиг. 1.1/. Понижаването на нивото на РХ /сравняване на групите А и В/ също не води до значимо понижаване на честотата на АХ. Установена е корелация между нивата на IGF-I и систолното АН при болни с акромегалия /фиг. 1.2/.

В групата пациенти с акромегалия са сравнени болните с и без артериална хипертония, като не е установено статистически значима разлика по отношение на нивата на изследваните показатели, вкл. давността на заболяването /табл. 1.2/.

1.2 Анализ на нивата на ПРА и Алдостерон

По отношение на ПРА и Алдостерона са сравнени:

- Групите болни с акромегалия /А, В и С/, като не е установена статистически значима разлика на нивата на ПРА и Алдостерон /табл. 1.1/, но в отделен анализ е сравнена ПРА при пациенти с активна акромегалия без терапия (група А) и пациенти с активна акромегалия на фона на терапия (група В), като е установена статитистически значимо по-висока ПРА при болни от група А (p=0.031).
- Болните с акромегалия с и без АХ, като не е установена значима разлика /табл. 1.2/.
- Общата група болни с акромегалия и контролна група с ЕХ, като също не е установена значима разлика /табл. 1.3/.

Показател	Група А n= 20	Група Б n= 15	Група С n= 20	p
Мъже, (%)	8 (40)	5 (33,3)	5 (25)	0,599
Възраст, г	49,65 ± 12,17	50,53 ± 13,66	52,35 ± 10,92	0,776
Давност на АМ	15,6 ± 6,84	19,87 ± 4,73	18,65 ± 7,58	0,148
АХ, %	15 (75)	7 (46,7)	13 (65)	0,223
РХ, mIU/l	15,65 [6,47-35,4]	7,1 [5,02-46,7]	1,8 [0,46-2,17]	<0,001
IGF1, ng/ml	82,2 [46,97-95,3]	40,55 [20,92-86,47]	18,95 [14 -25,7]	<0,001
ПРА, ng/ml/h	0,94 [0,37-1,66]	0,62 [0,1-0,75]	0,255 [0,1-1,31]	0,099
Алдостерон, pmol/l	262 [194-518,7]	231 [118-425]	207,5 [145-404]	0,343
Съотношение А/Р	333 [212-700]	355 [140-2970]	639 [318-1650]	0,579

Табл. 1.1. Сравнение между пациенти с активна акромегалия без терапия (група А), пациенти с активна акромегалия на терапия (група Б) и пациенти с акромегалия в ремисия (група С). Показателите са представени като брой болни (пропорции), средна ± SD или медиана [interquartile range].
г-години, АМ-акромегалия, АХ-артериална хипертония, РХ- растежен хормон, ПРА – плазмена ренинова активност, съотношение А/Р- съотношение алдостерон/ПРА

- Общата група болни с акромегалия и група здрави контролни индивиди, като е намерена значима разлика по отношение на ПРА /по-висока при контролната група/ и съотношението алдостерон/ПРА /по-високо при групата с акромегалия /табл. 1.4/.

Показател	С АХ, n=35	Без АХ, n=20	p
Мъже, (%)	14 (40)	4 (20)	0,128
Възраст, г	52,68 ± 11,53	47,7 ± 12,43	0,14
Давност на акромегалията	17,91 ± 6,7	17,8 ± 7,04	0,953
ПРА, ng/ml/h	0,75 [0,1-1,31]	0,29 [0,1-1,05]	0,226
Алдостерон, pmol/l	255 [165-413]	201 [86-315]	0,167
Съотношение А/Р	359 [279-840]	331 [124-2755]	0,813

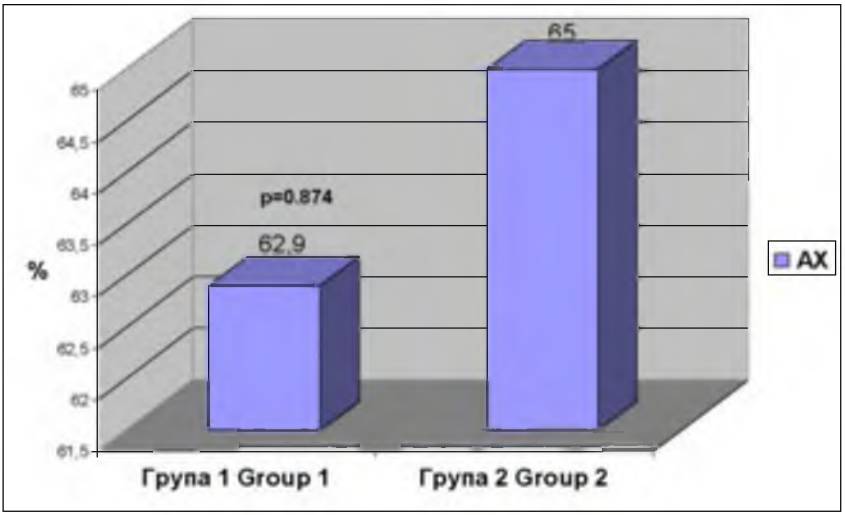
Табл. 1.2. Сравнение между пациенти с и без артериална хипертония (АХ) в групата акромегалия. Показателите са представени като брой болни (пропорции), средна ± SD или медиана [interquartile range].
м-мъже, г-години, ПРА- плазмена ренинова активност, съотношение А/Р- съотношение алдостерон/ПРА

Показател	Акромегалия; n=55	ЕХ; n=20	p
Мъже, (%)	18 (32,7)	8 (40)	0,558
Възраст, г	50,87 ± 11,99	52,6±5,39	0,395
Систолично АН, mmHg	128,73 ± 17,38	143,5 ± 22,72	0,004
Диастолично АН, mmHg	81,25 ± 9,93	90,75 ± 9,36	<0,001
Калий, mmol/l	4,76 ± 0,37	4,69 ± 0,41	0,55
Кръвна захар, mmol/l	5,59 ± 1,44	6,13 ± 1,71	0,187
Общ холестерол, mmol/l	5,38 ± 1,1	5,54 ± 1,1	0,58
Триглицериди, mmol/l	1,33 ± 0,82	2,03 ± 1,21	0,007
Креатинин, µmol/l	60,07 ± 17,38	63,15 ± 10,22	0,461
ПРА, ng/ml/h	0,62 [0,1-1,26]	0,36 [0,3-0,79]	0,833
Алдостерон, pmol/l	232 [148-405]	239 [125-382]	0,806
Съотношение А/Р	361 [191-1517]	415 [257-644]	0,9

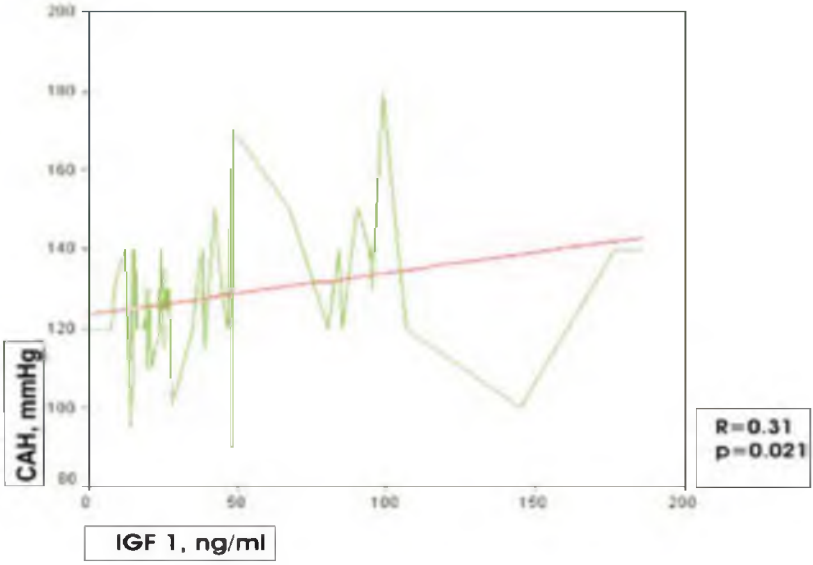
Табл. 1.3. Сравнение между пациенти с акромегалия и контроли с есенциална хипертония (ЕХ). Показателите са представени като брой болни (пропорции), средна ± SD или медиана [interquartile range].
г-години, АН- артериално налягане, ПРА- плазмена ренинова активност, съотношение А/Р- съотношение алдостерон/ПРА

Показател	Акромегалия n=55	ЗК n=20	p
Мъже, (%)	18 (32,7)	10 (50)	0,171
Възраст, г	50,87 ± 11,99	39,75 ± 10,42	<0,001
ПРА, ng/ml/h	0,62 [0,1-1,26]	1,02 [0,59-1,52]	0,012
Алдостерон, pmol/l	232 [148-405]	169 [105-293]	0,114
Съотношение A/P	361 [191-1517]	215 [84-322]	0,002

Табл. 1.4. Сравнение между пациенти с акромегалия и здрави контроли (ЗК). Показателите са представени като брой болни (пропорции), средна ± SD или медиана [interquartile range].
г-години, ПРА- плазмена ренинова активност, съотношение A/P- съотношение алдостерон/ПРА



Фиг. 1.1. Честота на артериалната хипертония (АХ) при пациенти с активна акромегалия (1) и акромегалия в ремисия (2)



Фиг. 1.2. Изследване на корелация между нивата на IGF 1 и систолно артериално налягане (САН) сред пациенти с акромегалия.

2. Промени на някои хуморални фактори /АР Алдостерон, PgE2, VGEF/, участващи в патогенезата на артериалната хипертония при акромегалия

Демографските характеристики и средните стойности на основните изследвани показатели на лицата, включени в проучването, са представени в съответните таблици (таблици 2.1 – 2.7)

2.1 Честота на артериална хипертония. Промени в нивото на АН при активност и ремисия на заболяването

При групата болни с акромегалия е установена 54,1% честота на АХ.

Не е установена статистически значима разлика в честотата на АХ при болните с активна и неактивна акромегалия (табл.2.1).

2.2 Анализ на нивата на АР, Алдостерон, PgE2, VEGF

При болните с активна акромегалия и АХ нивото на АР е значително по-ниско спрямо това на болните с неактивна акромегалия и АХ (табл. 2.4); Нормотензивните болни с акромегалия (както с активна, така и с неактивна) показват значително по-ниско ниво на АР в сравнение със здравите контролни индивиди (табл. 2.6); Болните с акромегалия (както активна, така и неактивна) показат повишено ниво на ренина спрямо това на болните с ЕХ, но само при болните с неактивна акромегалия разликата е значителна (табл. 2.7).

Пациентите с акромегалия (както активна, така и неактивна), които имат и хипертония, показват по-високо ниво на плазмения алдостерон спрямо нормотензивните болни с акромегалия (активна и неактивна) (табл. 2.2, 2.3); При нормотензивните болни с акромегалия (активна и неактивна) е установен значително по-нисък алдостерон, в сравнение с този на здравите контролни индивиди (табл. 2.6).

При сравнение на групите болни с активна и неактивна акромегалия е установено значително по-високо съотношение А/Р при болните с активна акромегалия (табл. 2.1); установено е по-високо съотношение А/Р при групата болни с активна акромегалия и АХ, в сравнение с групата болни с неактивна акромегалия и АХ (табл. 2.4); установено е по-високо съотношение на А/Р при контролната група болни с ЕХ спрямо групата болни с неактивна акромегалия и АХ (табл. 2.7).

Установени са значително по-ниски нива на PgE2 при болните с акромегалия, в сравнение със здравите контролни индивиди, като тези нива са още по-ниски при болните от подгрупата с активна акромегалия (табл. 2.5). Установен е значимо по-нисък PgE2 при болните с активна акромегалия без АХ, в сравнение със здравите контролни индивиди (табл. 2.6).

При сравнение на групите болни с активна и неактивна акромегалия, е установено значително по-висок VEGF в групата с неактивна акромегалия (табл. 2.1); установен е значително по-висок VEGF при групата болни с неактивна акромегалия и АХ, сравнена с групата болни с активна акромегалия и АХ (табл. 2.4).

Показател	**Активна акромегалия n=41**	**Неактивна акромегалия n=20**	**p**
Пол, мъже (%)	12 (29,3)	7 (35)	0,650
Възраст, г	46,83 ± 11,5	47,25 ± 8,96	0,867
ИТМ, kg/m²	28,95 ± 7,17	29,35 ± 4,05	0,818
САН, mm/Hg	133,6 ± 20,35	130,25 ± 19,22	0,543
ДАН, mm/Hg	86,5 ± 13,64	84,5 ± 9,85	0,562
АР, pg/ml	16,07 ± 10	21,92 ± 20,03	0,176
Алдостерон, pmol/l	254,45 ± 112,9	212,95 ± 105,06	0,189
Съотношение А/Р	21,95 ± 13,83	14,33 ± 7,69	0,028
РХ, ng/ml	14,66 ± 12,72	2,83 ± 2,02	<0,001
Калий, mmol/	4,8 ± 0,52	4,6 ± 0,59	0,228
Кръвна захар на гладно, mmol/l	5,27 ± 1,26	4,76 ± 0,82	0,113
PGE2, pg/ml	275,33 ± 145,23	355,27 ± 184,03	0,08
VEGF, pg/ml	206,89 ± 99,12	297,04 ± 182,57	0,021

Таблица 2.1. Сравнение между болни с активна и с неактивна акромегалия.
ИТМ – индекс на телесната маса, САН – систолично артериално налягане, ДАН – диастолично артериално налягане, АР – активен ренин, РХ – растежен хормон, PGE2 – простагландин Е2, VEGF – съдов ендотелен растежен фактор.

Показател	**Активна акромегалия без АХ n=19**	**Активна акромегалия с АХ n= 22**	**P**
Пол, мъже (%)	8 (42,1)	4 (18,2)	0,093
Възраст, г	43,95 ± 11,86	49,32 ± 10,83	0,138
ИТМ, kg/m²	30,12 ± 10,13	29,22 ± 3,93	0,730
САН, mm/Hg	126,84 ± 19,09	140,18 ± 19,57	0,034
ДАН, mm/Hg	82,10 ± 10,97	90,9 ± 14,61	0,038
АР, pg/ml	15,02 ± 11,18	16,95 ± 11,09	0,622
Алдостерон, pmol/l	185,07 ± 84,14	312,28 ± 101,85	0,001
Съотношение А/Р	18,32 ± 12,64	24,98 ± 14,39	0,172
РХ, ng/ml	17,29 ± 14,44	16,02 ± 14,88	0,783
Калий, mmol/	4,81 ± 0,45	4,8 ± 0,60	0,946
Кръвна захар на гладно, mmol/l	5,1 ± 1,15	5,42 ± 1,36	0,435
PGE2, pg/ml	273,77 ± 160,7	276,50 ± 136,8	0,957
VEGF, pg/ml	233,722 ± 105,15	187,2 ± 92,09	0,178

Таблица 2.2. Сравнение между болни с активна акромегалия с и без артериална хипертония (АХ).
ИТМ – индекс на телесната маса, САН – систолично артериално налягане, ДАН – диастолично артериално налягане, АР – активен ренин, РХ – растежен хормон, PGE2 – простагландин Е2, VEGF – съдов ендотелен растежен фактор.

Показател	**Неактивна акромегалия без АХ n= 9**	**Неактивна акромегалия с АХ n= 11**	**P**
Пол, мъже (%)	3 (33,3)	4 (36,4)	0,888
Възраст, г	45,78 ± 7,17	48,45 ± 10,39	0,521
ИТМ, kg/m²	27,89 ± 4,17	30,55 ± 3,72	0,150
САН, mm/Hg	128,89 ± 11,67	131,37 ± 24,3	0,783
ДАН, mm/Hg	83,33 ± 9,68	85,45 ± 10,36	0,645
АР, pg/ml	11,49 ± 10,12	27,12 ± 23,96	0,093
Алдостерон, pmol/l	143,11 ± 72,31	270,09 ± 93,86	0,004
Съотношение А/Р	15,65 ± 7,22	14,97 ± 8,48	0,860
РХ, ng/ml	2,41 ± 1,74	3,12 ± 2,22	0,461
Калий, mmol/	4,64 ± 0,52	4,57 ± 0,66	0,779
Кръвна захар на гладно, mmol/l	4,87 ± 0,26	4,68 ± 1,07	0,637
PGE2, pg/ml	408,78 ± 202,01	311,49 ± 164,36	0,250
VEGF, pg/ml	253,96 ± 148,45	332,29 ± 206,54	0,354

Таблица 2.3. Сравнение между болни с неактивна акромегалия с и без артериална хипертония (АХ).
ИТМ – индекс на телесната маса, САН – систолично артериално налягане, ДАН – диастолично артериално налягане, АР – активен ренин, РХ – растежен хормон, PGE2 – простагландин Е2, VEGF – съдов ендотелен растежен фактор.

Показател	**Активна акромегалия с АХ n= 22**	**Неактивна акромегалия с АХ n= 11**	**p**
Пол, мъже (%)	4 (18,2)	4 (36,4)	<0,001
Възраст, г	49,32 ± 10,83	48,45 ± 10,39	0,828
ИТМ, kg/m²	29,22 ± 3,93	30,55 ± 3,72	0,378
САН, mm/Hg	140,18 ± 19,57	131,37 ± 24,3	0,269
ДАН, mm/Hg	90,9 ± 14,61	85,45 ± 10,36	0,278
АР, pg/ml	16,95 ± 11,09	27,12 ± 23,96	0,039
Алдостерон, pmol/l	312,28 ± 101,85	270,09 ± 93,86	0,275
Съотношение А/Р	24,98 ± 14,39	14,97 ± 8,48	0,021
РХ, ng/ml	16,02 ± 14,88	3,12 ± 2,22	<0,001
Калий, mmol/	4,8 ± 0,60	4,57 ± 0,66	0,380
Кръвна захар на гладно, mmol/l	5,42 ± 1,36	4,68 ± 1,07	0,129
PGE2, pg/ml	276,50 ± 136,8	311,49 ± 164,36	0,531
VEGF, pg/ml	187,2 ± 92,09	332,29 ± 206,54	0,011

Таблица 2.4. Сравнение между болните с активна акромегалия и болните с неактивна акромегалия с артериална хипертония (АХ).
ИТМ – индекс на телесната маса, САН – систолично артериално налягане, ДАН – диастолично артериално налягане, АР – активен ренин, РХ – растежен хормон, PGE2 – простагландин Е2, VEGF – съдов ендотелен растежен фактор.

Показател	Активна акромегалия n= 41	Неактивна акромегалия n= 20	Здрави контроли n= 20	p
Пол, мъже (%)	12 (29,3)	7 (35)	11 (55)	NS
Възраст, г	46,83 ± 11,5	47,25 ± 8,96	29,1 ± 7,98	<0,001*
PGE2, pg/ml	275,33 ± 145,23	355,27 ± 184,03	500,30 ± 231,27	<0,001# <0,05&
VEGF, pg/ml	206,89 ± 99,12	297,04 ± 182,57	277,67 ± 165,96	NS

Таблица 2.5. Сравнение между болни с активна акромегалия (АА), с неактивна акромегалия (НА) и здрави контролни индивиди (ЗК).
PGE2 – простагландин Е2, VEGF – съдов ендотелен растежен фактор;
* АА и НА спрямо ЗК; # АА спрямо ЗК; & НА спрямо ЗК

Показател	Активна акромегалия без АХ n= 19	Неактивна акромегалия без АХ n= 9	Здрави контроли n= 20	p
Пол, мъже (%)	8 (42,1)	3 (33,3)	11 (55)	<0,01*
Възраст, г	43,95 ± 11,86	45,78 ± 7,17	29,1 ± 7,98	<0,001#
PGE2, pg/ml	273,77 ± 160,7	408,78 ± 202,01	500,30 ± 231,27	<0,05&
VEGF, pg/ml	233,15 ± 105,15	253,96 ± 148,45	277,67 ± 165,96	NS
Алдостерон, pmol/l	185,07 ± 84,14	212,95 ± 105,06	362,67 ± 211,8	<0,05#
АР, pg/ml	15,02 ± 29,62	18,85 ± 19,16	29,62 ± 20,98	<0,05#

Таблица 2.6. Сравнение между болни с активна акромегалия (АА) без артериална хипертония (АХ), неактивна акромегалия (НА) без АХ и здрави индивиди пациенти
PGE2 - простагландин Е2, VEGF – съдов ендотелен растежен фактор; АР – активен ренин;
*АА спрямо ЗК; # АА и НА спрямо ЗК; & АА спрямо ЗК;

Показател	Активна акромегалия с АХ n=22	Неактивна акромегалия с АХ n=11	ЕХ n=117	p
Пол, мъже (%)	4 (18,2)	4 (36,4)	37 (34,6)	NS
Възраст, г	49,28 ± 11,09	48,45 ± 10,39	47,58 ± 14,12	NS
АР, pg/ml	16 [7-21,6]	22,1 [18,9-38,9]	9,5 [4,6-20]	<0,05*
Алдостерон, pmol/l	315 [225-370]	245 [180-341]	275 [101,7-422]	NS
Съотношение алдостерон/ АР	19,6 [16-38,2]	9,24 [6,3-21,8]	24 [8,8-47,6]	<0,05*

Таблица 2.7. Сравнение между болни с активна акромегалия (АА) с артериална хипертония (АХ), неактивна акромегалия (НА) с АХ и контролни пациенти с есенциална хипертония (ЕХ)
АР – активен ренин;
*НА спрямо ЕХ

3. Ехокардиографски промени при болни с акромегалия

Демографските характеристики, видът на прилаганото лечение на акромегалията, както и средните стойности на основните изследвани показатели на лицата, включени в проучването, са представени в съответните таблици (табл. 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5).

3.1 Морфологични показатели

3.1.1 Морфологични показатели на лява камера

Установява се статистически значимо задебеляване на систолния размер на дебелината на левокамерната преграда при групите мъже с акромегалия и АХ с и без активност на заболяването, както и при групите жени с активност на заболяването с и без АХ, спрямо съответните контролни групи (табл. 3.4, 3.5).

Установява се значимо задебеляване само на систолния размер на дебелината на задната стена на лява камера при групите мъже и жени без активност на акромегалията, но с АХ и при групата жени с активност без АХ, спрямо съответните контролни групи (табл. 3.4, 3.5).

Открива се увеличаване на левокамерната маса (представена като индекс), но статистическа значимост се достига при групите мъже и жени с активност без АХ и при жените с активност с АХ, спрямо съответните контролни групи (табл. 3.4, 3.5 и фиг. 3.1). Честотата на болните с хипертрофия, според приетите по-горе критерии /използвайки „cut off"/, е статистически значително по-висока при болните с активност на заболяването без АХ, спрямо контролните групи (табл. 3.7 и фиг. 3.2).

По отношение на размерите на лява камера е установена статистически значима разлика само при групите жени с активна акромегалия с и без АХ, спрямо съответните контролни групи – теледиастолния обем е увеличен, а телесистолния намален (табл. 3.5).

Обеми на лявата камера, представени и като индекси:

Ударният обем показа статистически значимо намаление при групите мъже и жени без активност с АХ и при мъже с активност без АХ, но при групата жени с активност без АХ е статистически значително увеличен (табл. 3.4, 3.5).

Теледиастолният и телесистолен обеми показват противоречиви резултати. Те са непроменени при повечето групи. Открива се увеличение на тези показатели при групата жени с активност без АХ, но с превалиране на теледиастолния обем, което обяснява и увеличения ударен обем при тази група. При групата мъже с активност без АХ се открива намаление на телесистолния обем, което обяснява и намаления ударен обем при тази група. Открива се намаление на теледиастолния обем при групата жени с активност с АХ (табл. 3.4, 3.5).

3.1.2 Морфологични показатели на ляво предсърдие и възходящата част на аортата

По отношение на размера на ляво предсърдие (представен като индекс) се открива увеличение при групите мъже с активност със и без АХ и при жените с активност с АХ, спрямо съответните контролни групи (табл. 3.4, 3.5).

Възходящата част на аортата (представена като индекс) е статистически значително увеличена при групите мъже с активност с и без АХ, спрямо съответните контролни групи (табл. 3.4).

3.2 Функционални показатели

3.2.1 Функционални показатели на лява камера

Показатели за преценка на диастолната функция – установява се статистически значително увеличено време на децелерация при всички групи болни, спрямо контролните групи, с изключение на групата мъже без активност и без АХ (табл. 3.4, 3.5 и фиг. 3.3). Времето на изоволуметрична релаксация е увеличено само при групата жени с активност без АХ (табл. 3.4, 3.5). Тази тенденция е потвърдена и при използване честотата на изследваните с показатели над описаните по-горе критерии /използвайки „cut off"/ за диастолна дисфункция (табл. 3.7 и фиг. 3.4). По-изразена е при времето на децелерация, спрямо времето на изоволуметрична релаксация.

Показатели за преценка на систолната функция – установява се статистически значително увеличение на фракциите на изтласкване и скъсяване при групите жени с активност с и без АХ, спрямо контролните групи (табл. 3.4, 3.5). Използвайки честотата на изследваните, с показатели под описаните по-горе критерии за нормална систолна функция, се установява значтелно по-висока честота на болните с понижена EF, за сметка на тези с активна акромегалия, спрямо съответните контролни групи (табл. 3.8).

3.2.2 Функционални показатели на дясна камера

Диастолна функция на дясна камера – времето на децелерация е статистически значително увеличено при групите жени с активност с и без АХ и без активност с АХ, спрямо контролинте групи. Съотношението e/a tric е статистически значително намалено при групите мъже без активност с АХ и жени с активност с АХ, спрямо съответните контролни групи (табл. 3.4, 3.5).

3.3 Зависимост на показателите

3.3.1 Спрямо давността на акромегалията

Зависимост с давността на акромегалията се установява по отношение на времето на децелерация на лява камера и времето на изоволуметрична релаксация при пациентите, за сметка на тези с активност на заболяването, като абсолютна стойност, а за времето на децелерация и като „cut off" над 10-годишна давност на заболяването (табл. 3.6, 3.7). Чрез използване на бинарен логистичен регресионен анализ, давността на акромегалията не се явява независим предсказващ показател за увеличаване на времето на децелерация на лява камера и времето на изоволуметрична релаксация (табл. 3.10). Открива се такава зависимост и с времето на децелерация на дясна камера, а по отношение на tric e/a не се достига статистическа значимост (табл. 3.6). Не се установява зависимост на левокамерната маса (представена като индекс) с давността на акромегалията при пациентите с активност на заболяването като абсолютна стойност и като „cut off" при над 10-годишна давност на заболяването (табл. 3.6, 3.9).

3.3.2 Спрямо нивата на PX и IGF-I

Статистистиски значима корелационнна зависимост с нивата на PX и IGF-I се установява само с времето на децелерация на лява камера, но само при групите без активност и без АХ (за PX – R = 0,491, p = 0,017; за IGF-I – R = 0,500, p = 0,018). Липсата на такава зависимост при групите с активност, прави тези резултати трудно интерпретабилни. Използвайки регресионен анализ, също не се открива зависимост с нивата на PX и IGF-1 (табл. 3.10).

3.3.3 Спрямо възраст, пол

Времето на децелерация на лява камера и времето на изоволуметрична релаксация, при пациентите с акромегалия са зависими от възрастта. Времето на изоволуметрична релаксация е зависимо от мъжкия пол и наличието на артериална хипертония (табл. 3.10).

Таблици и фигури 3.

Легенда:

Група 1 (Гр. 1) - Group 1 (Gr. 1) – Без активност, без АХ
Група 2 (Гр. 2) - Group 2 (Gr. 2) – Без активност, със АХ
Група 3 (Гр. 3) - Group 3 (Gr. 3) – С активност, без АХ
Група 4 (Гр. 4) - Group 4 (Gr. 4) – С активност, със АХ

Възраст	Контроли		Група 1		Група 2		Група 3		Група 4	
	N	Mean± SD	N	Mean± SD	N	Mean± SD	N	Mean± SD	N	Mean± SD
Мъже	34	48,9±13,3	6	53,8±14,0	16	53,2±14,0	18	46,6±13,0	16	49,3±14,4
Жени	49	49,1±12,0	15	42,3±13,5	26	57,5±6,3	18	37,4±12,0	13	55,4±7,0
Общо	83	49,0±12,5	26	47,2±14,6	42	55,9±10,0	36	42±13,2	47	53,3±10,4

Таблица 3.1. Сравнение на групите пациенти и контолните групи по възраст.

	Мъже			
	Гр 1 N=6	**Гр 2 N=16**	**Гр 3 N=18**	**Гр 4 N=16**
PX (mean±SD)	1,92 ± 1,57	2,61 ± 1,26	28,46 ± 25,49	31,58 ± 31,26
IGF1 (mean±SD)	24,85 ± 14,5	24,21 ± 10,8	79,02 ± 33,3	86,46 ± 46,4
Лечение	6	16	10	12
TSA (n)	4	11	2	4
TSA+Ro (n)	2	2	0	0
DA	0	1	1	2
TSA+DA (n)	0	2	2	3
TSA+SSA (n)	0	0	1	1
TSA+DA+SSA (n)	0	0	1	0
TSA+Ro+ DA (n)	0	0	0	1
TSA+Ro+SSA (n)	0	0	2	1
TSA+Ro+DA+SSA(n)	0	0	1	0
Терапевтично контролирана АХ (n)		11		11

Таблица 3.2. Сравнение на групите пациенти мъже по нива на PX, IGF-1 и прилагано лечение.
PX – растежен хормон; IGF-1 – инсулинородобен растежен фактор тип 1; TSA – транссфеноидална аденомектомия; Ro – лъчелечение; DA – допаминов агонист; SSA – соматостатинов аналог;

	Жени			
	Гр 1 N=15	**Гр 2 N=26**	**Гр 3 N=18**	**Гр 4 N=31**
РХ (mean±SD)	3,39 ± 2,3	2,59 ± 1,66	27,38 ± 32,3	18,24 ± 16,14
IGF1 (mean±SD)	26,6 ± 14,09	22,64 ± 11	75,5 ±3 1,8	64,5 ± 36,6
Лечение	15	26	13	22
TSA (n)	6	12	3	6
TSA+Ro (n)	3	6	1	3
DA	0	0	1	1
TSA+DA (n)	3	2	4	10
TSA+SSA (n)	0	0	0	0
TSA+DA+SSA (n)	0	0	1	0
TSA+Ro+ DA (n)	2	6	2	2
TSA+Ro+SSA (n)	1	0	1	0
TSA+Ro+DA+SSA(n)	0	0	0	0
Терапевтично контролирана АХ (n)		20		24

Таблица 3.3. Сравнение нагрупите пациенти жени по нива на РХ , IGF-1 и прилагано лечение

РХ – растежен хормон; IGF-1 – инсулинородобен растежен фактор тип 1; TSA – транссфеноидална аденомектомия; Ro – лъчелечение; DA – допаминов агонист; SSA – соматостатинов аналог;

Мъже	Гр. 1 (N=6)	Контр. 1 (N=6)	p	Гр. 2 (N=16)	Контр. 2 (N=16)	p
Възраст	53,8±14	48,2±14,8	1,0	53,2±14	53,3±13,3	0,985
Ръст	175,4±5,8	178,7±4,8	0,295	175,6±8,7	178,5±6,2	0,340
Тегло	96,5±37	88,2±10,8	0,959	93,1±18,8	92,1±12,4	0,843
ivstd	13±2,5	12±0,9	0,105	13,7±1,8	13,6±0,8	0,439
lvidd	46,7±10,5	50,2±3,9	0,777	45,8±8,7	48,8±3,7	0,218
pwtd	12,2±2,3	11,3±1,4	0,425	12,8±1,2	13,1±0,7	0,359
ivsts	17,4±3,3	17,3±1,2	0,810	18,9±2,4	17,6±0,9	0,005
lvids	32±7,6	33,7±3,4	0,608	29,2±7	30,1±3,9	0,513
pwts	19,6±3,6	18,5±1	0,003	20,3±3	17,8±1,2	0,006
la	38,6±4,3	37,2±1,5	0,351	40,3±5,9	38,3±2,3	0,300
ao	37,5±4,5	37,2±1,7	0,016	39,1±3,7	37,9±1,1	0,337
ef	66,1±5	62,5±5,7	0,759	68,8±9,6	72,7±7,3	0,117
efs	36,4±3,3	38,8±3,4	0,150	42,2±7,7	39,8±3,2	0,473
lvm	272,1±94,8	224±32	0,083	301,7±81,9	264,9±50,2	0,170
lvm index	150,8±32,7	110±17	0,04	142,2±38,9	123,8±19,5	0,135
dte	251,5±48	188,7±12,9	0,006	275±48,5	223,8±34,6	0,003

Гр. 3 (N=18)	Контр. 3 (N=18)	p	Гр. 4 (N=16)	Контр. 4 (N=16)	p
46,6±13	48,1±12,9	0,776	49,3±14,4	49,7±14,2	0,895
180,3±12,3	184,7±8,4	0,049	179,1±10,6	181,1±6,2	0,156
97,6±24,4	94,1±9,9	0,812	96,1±17,8	100,9±15,4	0,462
13±3,4	12±1,3	0,251	13,7±2,5	13,9±0,9	0,543
51,5±5,6	49,6±2,7	0,524	49,7±5	51±3,7	0,284
12,7±2,5	11,8±1,3	0,292	13,2±1,5	12,9±0,9	0,435
17,1±4,2	16,4±3,4	0,774	18,5±2,1	16,9±1,1	0,026
33,7±6,4	31,7±3,6	0,276	31,4±4,8	31,8±4,1	0,619
18,6±5	18,6±5	1,000	20,7±3,3	18,8±2,6	0,079
42,8±6,5	36±2,5	0,000	40,7±5,7	37,8±3,7	0,062
39,4±4,9	36,4±2,5	0,082	40,4±5,9	36,9±2,9	0,048
63,4±9,2	69,2±7,4	0,069	64,4±10,2	66,1±4,3	0,843
35,9±6,5	36,3±3,4	0,972	38,5±3,6	37,9±2,1	0,553
310,2±143,7	230,8±43,1	0,060	296,4±120,2	283,8±39,4	0,664
138,9±54,4	105±18	0,037	132,4±42,5	127,6±23,1	0,477
226,1±80,9	193,2±15,4	0,023	234,4±61,5	201±19	0,002

ivrt	126,9±27,1	105,2±9,3	0,136	118,1±24,5	116±18,1	0,719	102,5±24,6	118,7±22,9	0,056	118,2±29,4	120,8±20,8	0,921
tric e	0,4±0,1	0,6±0,1	0,004	0,5±0,1	0,6±0,1	0,041	0,5±0,1	0,5±0,1	0,201	0,5±0,1	0,6±0,1	0,109
tric a	0,3±0,1	0,6±0,1	0,001	0,3±0,1	0,6±0,1	0,000	0,4±0,2	0,5±0,1	0,106	0,4±0,1	0,5±0,1	0,005
tric dt	227,2±36,6	190,3±10,8	<0,001	269,1±39,9	253,8±42,4	0,336	210,7±69,7	223,7±47,4	0,826	221,4±54	192,9±52,6	0,062
TDV	108,4±41,3	127,8±29,3	0,824	106±37,4	116,8±26	0,152	124,7±36,2	128,7±26	0,303	112,1±26,9	128,1±25,9	0,043
TSV	37,9±20,1	54,2±12,6	0,481	31,9±12,8	28±7,2	0,428	45,9±17,6	34±11,4	0,032	38,5±13,1	34,4±13,8	0,196
SV	70,6±22,1	75,2±29,3	0,887	74,1±25,2	88,8±23,7	0,050	78,8±25	95,2±24,8	0,029	64,4±30,6	93,3±23,5	0,006
la_index	18,9±2,3	17,9±1,7	0,558	19,3±4,1	18,1±2,1	0,353	19,6±2,4	16,5±1,6	0,000	18,6±2,4	16,9±2,1	0,048
ao_index	19,6±1,6	17,9±1,4	0,134	18,7±2,6	17,8±1,3	0,678	18,1±2,5	16,6±1,1	0,011	18,4±1,9	16,6±2,1	0,026
TDV_index	63,9±21,2	61,9±16,6	0,663	50±16,5	54,8±11,7	0,206	56,9±15,1	58,9±13	0,527	50,6±8	57,8±15,1	0,262
TSV_index	23,3±11,5	25,9±5,7	0,919	15±5,7	13,1±3,3	0,553	21,1±8	15,4±4,7	0,029	17,4±4,7	15,5±6,4	0,114
SV_index	40,6±10,2	36,7±15,5	0,500	35±11,1	41,6±10,5	0,030	35,8±10,3	43,7±12,6	0,034	33,3±6,3	42,1±12,8	0,067
e/a	1,6±0,3	1,2±0,1	0,009	1,5±0,3	1±0,3	0,001	1,3±0,3	1,2±0,3	0,246	1,3±0,3	1,1±0,3	0,255

Таблица 3.4. Сравнение на биометрични и ехокардиографски показатели на групите болни мъже с техните контролни групи
P – ниво на значимост.

Жени	Гр. 1 (N=15)	Контр. 1 (N=15)	p	Гр. 2 (N=26)	Контр. 2 (N=26)
Възраст	42,3±13,5	45,2±13	0,418	57,5±6,3	57,7±5,5
Тегло	168±6,8	166,3±2,7	0,917	161,7±6,7	162,6±5,8
Ръст	79,1±17,7	75,7±7,3	0,835	80,1±13,8	78,6±10,4
ivstd	11,1±2,6	11,1±1,3	0,816	13,1±2,1	13,3±0,8
lvidd	44,4±6,5	47,2±4,4	0,243	42,7±8,3	45,4±3,5
pwtd	10,2±2,2	10,9±1,5	0,198	13,5±6,2	12,8±1
ivsts	15,6±2,6	15,7±2,4	0,807	17,1±3	15,6±1,5
lvids	31,7±9,6	29,7±2,4	0,553	26,9±5,7	26,9±5,7
pwts	19±3	18,8±2,2	0,894	19,3±3	16,5±1,7
la	34,9±6,1	34,5±3,1	0,597	38,8±5,3	36,8±3,8
ao	34,8±6,9	34,8±6,9	1,000	34,2±3,5	33,5±2,2
ef	67±10,9	70,5±4,7	0,803	67,8±7,5	66,8±5,4
efs	41,1±7,9	40,3±6,8	0,328	37,9±5,3	38,3±4,8
lvm	204,3±68,1	181,7±38,5	0,407	237±77,6	228,8±30,1
lvm index	105,2±25,6	100,6±18,5	0,570	120,7±35,4	122,1±16,2
dte	231,3±49,4	217,9±39,2	0,350	255±63,9	213,8±40

p	Гр. 3 (N=18)	Контр. 3 (N=18)	p	Гр. 4 (N=31)	Контр. 4 (N=31)	p
0,898	37,4±12	38,1±10,8	0,812	55,4±7	55,5±7,1	0,866
0,719	166,8±5,8	163,7±7,2	0,341	163,4±6	163,5±5,2	0,729
0,403	71,9±10,4	72,1±10,8	0,579	82,2±16,7	74,4±9,4	0,063
0,669	10,2±3,4	9,6±1,9	0,987	13,1±2,3	13,8±1	0,070
0,175	44,7±3,4	26,7±3,4	<0,001	45,6±5,7	35,3±5,4	<0,001
0,418	10,1±2,2	9,2±0,9	0,095	12,4±2,1	14,1±0,8	<0,001
0,092	15,3±2,7	10,6±1,3	<0,001	17,1±2,6	19,3±1,9	0,001
1,000	27,1±3,9	38,6±4,9	<0,001	28,2±4,3	47,8±4	<0,001
<0,001	18,7±4,6	11,2±0,8	<0,001	19±2,9	18,3±1,5	0,220
0,070	35,4±6	33,5±2,7	0,589	38,2±6,4	33,7±2,7	0,001
0,617	31,9±2,4	33,3±1,8	0,029	34,4±4,3	33±2	0,128
0,238	71,1±4,1	63,3±6,3	<0,001	68,1±5,9	64,6±4,2	0,017
0,415	40,5±3,2	36,9±2,5	0,001	38,6±6,8	35,6±2,7	0,048
0,770	178,2±78,9	111,9±35,3	0,006	252±107,1	272,1±40,6	0,025
0,372	96,6±38,7	62,8±23,2	0,005	130±46,9	148,6±26,3	0,011
0,005	215±54,9	182,6±10,9	0,003	258,4±70,3	189,9±14,4	<0,001

ivrt	94,8±15,5	97,7±12,8	0,225	119,2±20,1	112,7±18,8	0,411	91,7±17,4	75,6±9,7	0,010	113,9±24,9	110±32,7	0,344
tric e	0,5±0,1	0,6±0,1	0,001	0,5±0,1	0,5±0,1	0,001	0,5±0,1	0,7±0,1	<0,001	0,4±0,1	0,7±0,1	<0,001
tric a	0,3±0,1	0,4±0,1	0,023	0,4±0,1	0,4±0,1	0,101	0,4±0,1	0,6±0,1	<0,001	0,3±0,1	0,6±0,1	<0,001
tric dt	237,1±57,3	209,2±36,8	0,191	252,2±61,1	182,7±33,4	<0,001	215,1±48,7	182,5±17,4	0,003	238,9±54,7	175,4±32,6	<0,001
TDV	105,5±24,3	107,8±28,1	0,819	89,6±31,2	95,4±22	0,317	91,8±15,7	63,4±24,2	0,001	98,3±28,3	109,9±26,7	0,082
TSV	32,5±9,1	28,9±10,8	0,092	30,5±16,4	25,8±15,7	0,210	26,6±7,4	20,5±7,3	0,008	32,4±11,5	37±15,5	0,461
SV	73±17,6	78,9±26,2	0,406	59,2±19	68,8±21,9	0,055	64,2±9,7	41,6±19,1	0,001	65,9±19,3	72,9±20,2	0,173
la_index	18,2±1,7	18,5±1,3	0,678	20,5±2,7	19,6±2,2	0,244	19,5±3	18,7±2,4	0,411	20±3,6	18,4±1,9	0,038
ao_index	18,3±3,5	18,6±3,8	0,709	18,3±2,3	17,9±1,9	0,522	17,7±1,9	18,6±1,8	0,235	18±2,6	18,1±1,8	0,838
TDV_index	55,6±14,2	57,7±14,9	0,694	45,5±14,3	50,8±11	0,100	50,5±8,4	35,8±15,1	0,006	51,4±14,4	60,3±15,4	0,037
TSV_index	17,1±4,7	15,3±5	0,165	15,6±8	13,7±8,3	0,253	14,6±3,6	11,7±5	0,017	16,9±5,7	20,2±8,2	0,273
SV_index	38,6±10,5	42,4±14,3	0,372	29,9±8,6	36,7±11,6	0,024	35,6±6	23,6±11,6	0,004	34,5±10	40,1±12,3	0,059
e/a	1,5±0,4	1,7±0,4	0,290	1,3±0,3	1,4±0,4	0,516	1,4±0,4	1,3±0,2	0,086	1,3±0,3	1,2±0,4	0,012

Таблица 3.5. Сравнение на биометрични и ехокардиографски показатели на групите болни жени с техните контролни групи
P – ниво на значимост.

	Всички пациенти						Пациенти с активност					
	Давност		GH_basal		IGF_1		Давност		GH_basal		IGF_1	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
Давност			-0,304	<0,001	-0,341	<0,001			-0,299	0,006	-0,269	0,014
PX	-0,304	<0,001			0,587	<0,001	-0,299	0,006			0,432	<0,001
IGF_1	-0,341	<0,001	0,587	<0,001			-0,269	0,014	0,432	<0,001		
ao	0,222	0,007	0,051	0,539	-0,023	0,783	0,170	0,130	0,077	0,497	-0,014	0,902
dte	0,241	0,004	0,048	0,572	-0,043	0,609	0,252	0,026	0,148	0,195	0,065	0,569
ivrt	0,228	0,007	-0,142	0,091	-0,151	0,074	0,262	0,021	-0,115	0,315	-0,110	0,337
tric a	-0,024	0,784	0,040	0,642	0,098	0,261	-0,176	0,138	-0,052	0,664	-0,032	0,790
e/a tric	-0,080	0,379	-0,102	0,261	-0,090	0,322	0,071	0,571	-0,053	0,671	-0,028	0,823
la_index	0,126	0,138	-0,036	0,675	-0,126	0,139	0,118	0,290	-0,051	0,648	-0,160	0,150
ao_index	0,278	0,001	-0,057	0,505	-0,244	0,004	0,241	0,030	-0,008	0,946	-0,259	0,020

Таблица 3.6. Зависимост на някои ехокардиографски показатели с давността и нивата на PX и IGF-1

		Контр.1 n(%)	Гр.1 n(%)	p	Контр. 2 n(%)	Гр. 2 n(%)	p	Контр.3 n(%)	Гр. 3 n(%)	p	Контр. 4 n(%)	Гр. 4 n(%)	p
LVMI	≤136 or 110	15 (56,7)	10 (43,3)	0,303	18 (52,9)	16 (47,1)	1,000	34 (59,6)	23 (40,4)	0,003	13 (39,4)	20 (60,6)	0,132
	>136 or 110	6 (42,9)	8 (57,1)		24 (52,2)	22 (47,8)		2 (13,3)	13 (86,7)		34 (56,7)	26 (43,3)	
IVRT	≤100	15 (57,7)	11 (42,3)	0,204	12 (63,2)	7 (36,8)	0,297	24 (54,5)	20 (45,5)	0,625	19 (61,3)	12 (38,7)	0,190
	>100	6 (37,5)	10 (62,5)		30 (46,9)	34 (53,1)		12 (48,0)	13 (52,0)		28 (45,9)	33 (54,1)	
DTE	≤240	17 (54,8)	13 (45,2)	0,172	34 (66,7)	17 (33,3)	<0,001	36 (61,0)	23 (39,0)	<0,001	47 (71,2)	19 (28,8)	<0,001
	>240	4 (33,3)	8 (66,7)		8 (25,0)	24 (75,0)		0 (0,0)	10 (100)		0 (0,0)	26 (100)	

Таблица 3.7. Сравнение на някои ехокардиографски показатели между групите пациети и техните контролни групи, използвайки „cut-off"

Гр. 1 – нормотензивни пациенти (мъже и жени) без активност на акромегалията, n=21; Контр. 1 – n=21;
Гр. 2 – пациенти (мъже и жени) с артериална хипертония без активност на акромегалията, n=42; Контр. 2 – n=38;
Гр. 3 – нормотензивни пациенти (мъже и жени) с активност на акромегалията, n=36; Контр. 3 – n=36;
Гр. 4 – пациенти (мъже и жени) с артериална хипертония без активност на акромегалията, n=47; Контр. 4 – n=46.

		Всички контроли n(%)	Всички пациенти n(%)	p	Контроли на неактини n(%)	Пациенти неактивни n(%)	p	Контроли на активни n(%)	Пациенти активни n(%)	p
EF	≤50	0 (0.0)	8 (100)	0.030	0 (0.0)	3 (100)	0.244	0 (0.0)	5 (100)	0.028
	>50	83 (37.6)	138 (62.4)		63 (50.4)	62 (49.6)		83 (52.2)	76 (47.8)	
EFS	≤30	2 (22.2)	7 (77.8)	0.346	0 (0.0)	2 (100)	0.496	2 (28.6)	5 (71.4)	0.260
	>30	81 (36.7)	134 (63.3)		63 (50.0)	63 (50.0)		81 (53.3)	71 (46.7)	

Таблица 3.8. Сравнение на някои ехокардиографски показатели между групите пациенти (обща група, с и без активност на акромегалията) и техните контролни групи, използвайки „cut-off"

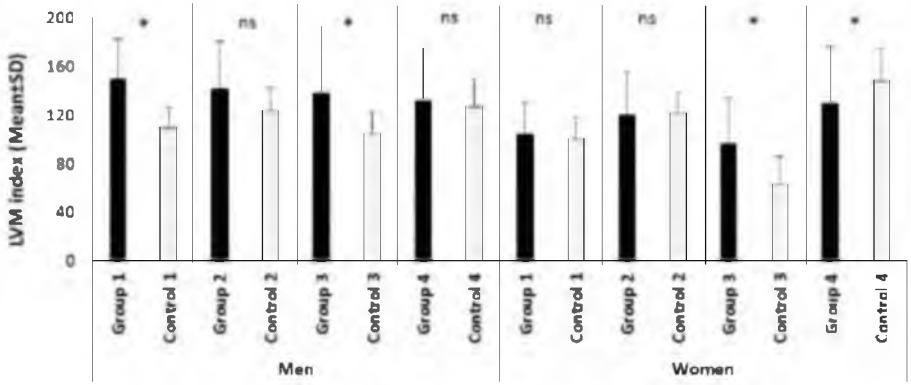
Общо изследвани		Давност		p
		≤10, n (%)	>10, n (%)	
LVMI	≤136 or 110	23 (54,8)	46 (47,9)	0,459
	>136 or 110	19 (45,2)	50 (52,1)	
IVRT	≤100	19 (45,2)	31 (31,3)	0,114
	>100	23 (54,8)	68 (68,7)	
DTE	≤240	27 (64,3)	45 (45,5)	0,041
	>240	15 (35,7)	54 (54,5)	
EF	≤50	2 (4,8)	6 (5,9)	1,000
	>50	40 (95,2)	95 (94,1)	
EFS	≤30	2 (5,3)	5 (5)	1,000
	>30	36 (94,7)	95 (95)	

Таблица 3.9. Зависимост на някои ехокардиографски показатели, използвайки „cut-off", с давност над 10 години на акромегалията.
p – ниво на значимост

	IVRT(>100; ≤100)			DTE (>240; ≤240)		
Фактор	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Пол (Жени)	0.337	0.133-0.856	**0.022**	0.670	0.317-1.434	0.306
Възраст	1.078	1.032-1.125	**0.001**	1.037	1.002-1.073	**0.039**
АХ (да)	2.461	1.012-5.983	**0.047**	0.571	0.255-1.279	0.173
Давност	1.052	0.982-1.127	0.151	1.055	0.997-1.117	0.062
РХ	1.002	0.981-1.024	0.823	1.010	0.990-1.030	0.337
IGF-1	0.995	0.983-1.008	0.434	0.998	0.986-1.010	0.698

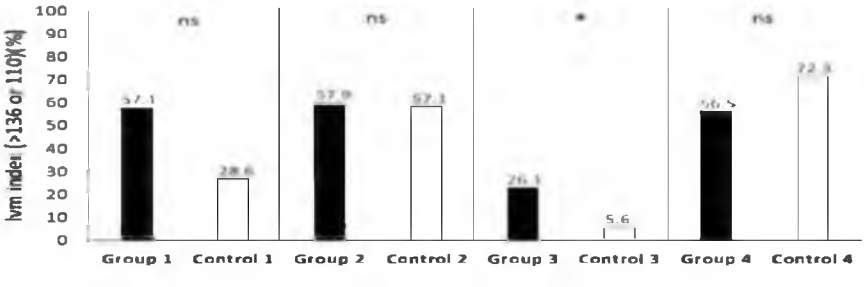
Таблица 3.10. Бинарен логистичен регресионен анализ на фактори, влияещи на IVRT и DTE

OR (odds ratio) – отношение на вероятности; 95% CI (confidence interval) – 95% доверителен интервал; p – ниво на значимост.



Фигура 3.1. Сравнение на LVM index между пациенти и контролни групи

ns – без значителна разлика



* - статистически значителна разлика между групите

Фигура 3.2. Сравнение на LVM index между пациенти и контролни групи, използвайки „cut-off"

ns – без сигнификантна разлика

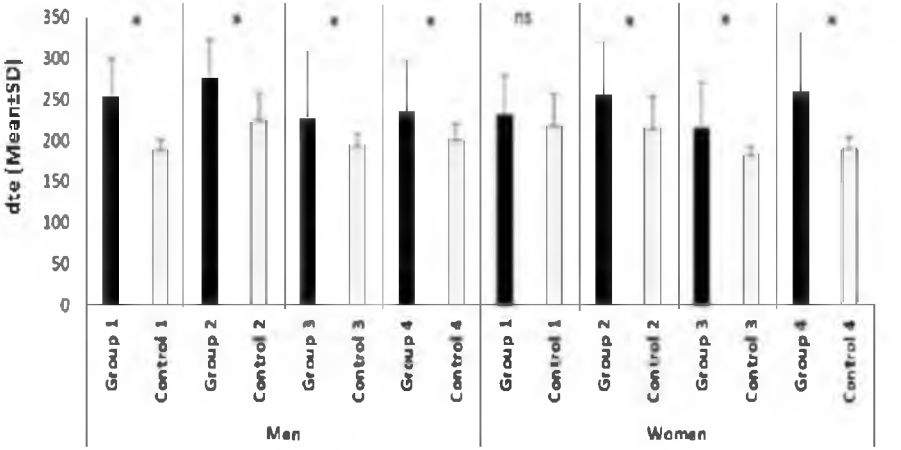
* - статистически значителна разлика между групите

group 1 – нормотензивни пациенти (мъже и жени) без активност на акромегалията, n=21; control 1 – n=21;

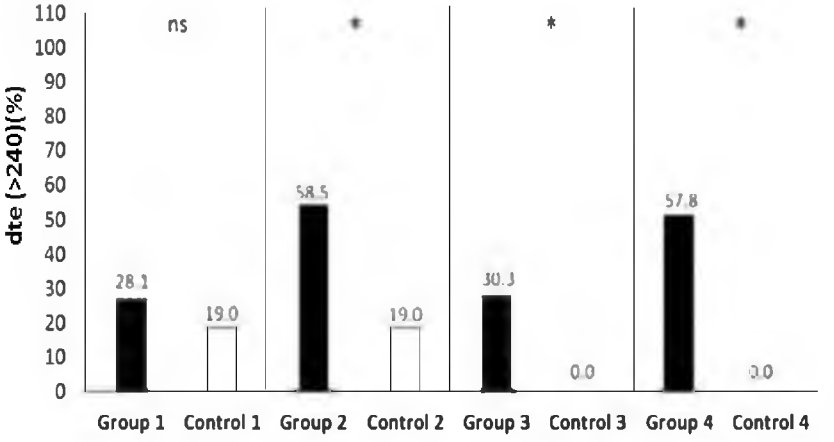
group 2 – пациенти (мъже и жени) с артериална хипертония без активност на акромегалията, n=42; control 2 – n=38;

group 3 – нормотензивни пациенти (мъже и жени) с активност на акромегалията, n=36; control 3 – n=36;

group 4 – пациенти (мъже и жени) с артериална хипертония без активност на акромегалията, n=47; control 4 – n=46.



Фигура 3.3. Сравнение на dte между пациенти и контролни групи.
ns – без значителна разлика



* - статистически значителна разлика между групите

Фигура 3.4. Сравнение на dte между пациенти и контролни групи, използвайки „cut-off".

ns – без значителна разлика

* - статистически значителна разлика между групите

group 1 – нормотензивни пациенти (мъже и жени) без активност на акромегалията, n=21; control 1 – n=21;

group 2 – пациенти (мъже и жени) с артериална хипертония без активност на акромегалията, n=42; control 2 – n=38;

group 3 – нормотензивни пациенти (мъже и жени) с активност на акромегалията, n=36; control 3 – n=36;

group 4 – пациенти (мъже и жени) с артериална хипертония без активност на акромегалията, n=47; control 4 – n=46.

4. Промени на щитовидната жлеза при болни с акромегалия

Демографските характеристики, вида на прилаганото лечение на акромегалията, както и средните стойности на основните изследвани показатели на лицата, включени в проучването, са представени в съответните таблици (табл. 4.1, 4.2).

4.1 Честота на струмите

При 127 пациенти /87%/ е установена струма. С дифузна струма – 25 пациенти /17,1%/, а с нодозна 102 пациенти /69,9%/.(фиг. 4.1). 16 /10,96%/ от пациентите с нодозна струма са претърпели в миналото операция на щитовидната жлеза. Няма статистическа разлика в честота на струмите /дифузни и нодозни/ при групите с активна и неактивна акромегалия (табл. 4.3). Няма разлика в честотата на нодозните струми при групата с вторичен хипотиреоидизъм, спрямо останалата група – 75,9% (22 от 29), спрямо 68,4% (80 от 117), p=0,504 (табл. 4.4).

От оперираните пациенти с нодозни струми, трима са с папиларен тиреоиден карцином – 18,75%, което са 2,94% от пациентите с нодозните струми или 2,05% от общата група.

4.2 Обем на щитовидната жлеза

Средният обем на щитовидната жлеза на неоперираните болни е 37,6 – 38,8 мл. За мъжете е 41,5-45,8 мл, а за жените – 32 – 36мл (табл. 4.5).

Средният обем при вторичен хипотиреоидизъм е значително по-малък – 17,89мл, спрямо – 34,85мл без вторичен хипотиреоидизъм. Разделен по полове той е: при мъжете – 26,81мл с вторичен хипотиреоидизъм, спрямо – 45,66мл без такъв, а при жените – 16,75мл, с вторичен хипотиреоидизъм, спрямо – 32,61мл без такъв (табл. 4.6).

- активност на акромегалията – установена е зависимост от обема на щитовидната жлеза с активността на акромегалията (фиг. 4.2).
- давност на акромегалията – не е установена зависимост с давността
- нивата на РХ и IGF-I – не е установена зависимост с нивата на РХ. Зависимост с нивата на IGF I е установена при общата група (n=130) – R=0,218; p=0,013 и при жените (n=77) – R=0,238; p=0,037, но с ниска стойност, а при мъжете не е установена такава.

4.3 Честота на нарушенията в тиреоидната функция.

(Табл. 4.1 и фиг. 4.3).

- Първичен – при 20 от пациентите /13,7%/ е установен първичен хипотиреоидизъм
- Вторичен – при 22 пациенти /15,1%/ е установен вторичен хипотиреоидизъм
- Съчетание на първичен с вторичен хипотиреоидизъме установен при 7 пациенти /4,8%/

Характеристики	стойност
Пациенти	
Пол* Жени Мъже	 90 (61,6) 56 (38,4)
Възраст (год)	50,3±12,4 (21-78)
ИТМ (kg/m^{-})	29,6±5,2 (20-45)
Давност на акромегалията (тод)	16,7±7,5 (8-38)
Предшестваща операция на щитовидна жлеза* Не Да	 130 (89) 16 (11)
Тиреоидна дисфункция*	
Първичен хипотиреоидизам	20 (13,7)
Вторичен хипотиреоидизъм	22 (151)
Първичен и вторичен хипотиреоидизъм	7 (4,8)
Хипертиреоидизъм	8 (5,5)

Таблица 4.1. Демографски характеристики и тиреоидна дисфункция при пациентите с акромегалия, средни стойности ± стандартно отклонение
* Брой на пациенти с процент в скобите.

При 8 пациенти /5,48%/ е установен хипертиреоидизъм.

Съотношението на честотата на тиреоидна дисфункция по полове /жени:мъже/ е 1,7.

4.4 Честота на автоимунни тиреоидни заболявания

Автоимунно тиреоидно заболяване /позитивни anti–TPO/ се установява при 25 пациента /17,1%/. От тях 22 са жени /24,4 %/ и 3 са мъже /5,3%/. Не се установяват разлики в отделните групи, вкл. вторичен хипотиреоидизъм, спрямо останалата група.

Показатели	Активна акромегалия		Неактивна акромегалия	
	Мъже (n=35)	Жени (n=56)	Мъже (n=21)	Жени (n=34)
PX (mean±SD)	29,19±28,98	19,8±24,7	2,35±3,46	1,99±1,69
IGF1 (mean±SD)	78,8±40,88	64,66±33,39	23,71±10,89	21,19±12,39
Лечение (n)	23	42	21	34
TSA	7	11	14	16
TSA+Ro	0	5	4	8
DA	3	2	1	0
TSA+DA	5	15	2	4
TSA+SSA	2	0	0	0
TSA+DA+SSA	1	1	0	0
TSA+Ro+ DA	1	6	0	6
TSA+Ro+SSA	3	2	0	0
TSA+Ro+DA+SSA	1	0	0	0

Таблица 4.2. Характеристики на групите пациенти по активност, нива на PX и IGF-I и прилагано лечение
TSA – транссфеноидална аденомектомия; Ro – лъчелечение; DA – допаминов агонист; SSA – соматостатинов аналог. IGF1/ ULN – индекс на съотношение на IGF-I към горна граница на нормата

Струма	Активна акромегалия (n=91)	Неактивна акромегалия (n=55)	P
Без струма	11 (12,1)	8 (14,5)	0,8
Дифузна струма	19 (20,9)	6 (10,9)	0,173
Нодозна струма	61 (67,0)	41 (74,5)	0,359

Таблица 4.3. Честота на струмите при пациентите с активна и неактивна акромегалия
Забележка: данните са брой пациенти и процент в скобите.
P стойностите са получени чрез използване на exact – χ^2 test

		Вторичен хипотиреоидизъм					
		Да		Не		Total	
		N	%	N	%	N	%
Нодозна струма	Да	22	75,9	80	68,4	102	69,9
	Не	7	24,1	37	31,6	44	30,1
	Общо	29	100,0	117	100,0	146	100,0

Таблица 4.4. Честотата на нодозните струми при вторичен хипотиреоидизъм, спрямо останалата група пациенти. p=0,504
P стойностите са получени чрез използване на Student t-test

Пациенти (n)	Обем на щитовидна жлеза (ml)	P
Всички пациенти (130)	37,6±38,8	
Жени (77)	320±36,0	0,053*
Мъже (53)	45,8±41,5	

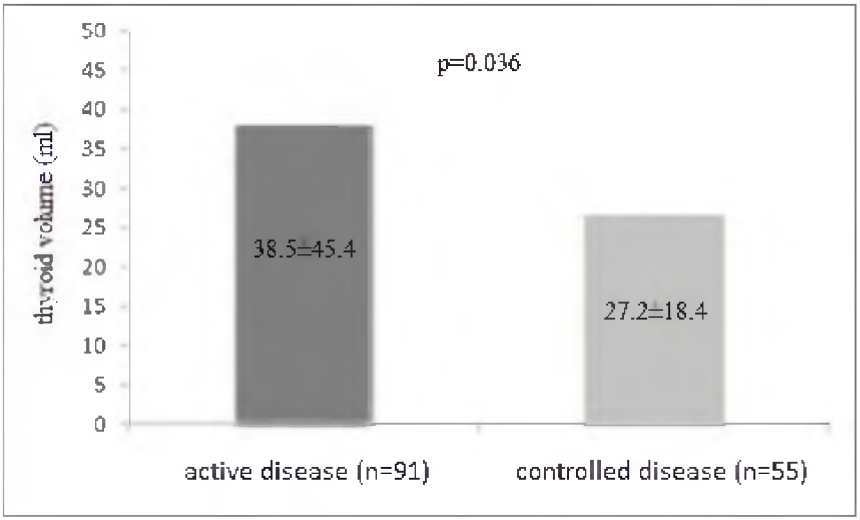
Таблица 4.5. Обем на щитовината жлеза при пациентите без предшестваща операция на щитовиднта жлеза
Забележка: данните са средни стойности ± стандартно отклонение.
*P стойността е получена чрез използване на Student t-test, сравнявайки средните стойности между жени и мъже.

Пациенти	Обем на щитовидната жлеза (ml)		P
	Вторичен хипотиреоидизъм	Без вторичен хипотиреоидизъм	
Жени	17,9±4,4 (13)	34,8±38,8 (64)	0,001
Мъже	28,6±13,2 (8)	48,8±44,1 (45)	0,017

Таблица 4.6. Сравнение на обема на щитовината жлеза на пациентите с вторичен хипотиреоидизъм спрямо останалата група неоперирани пациенти.
Забележка: данните са средна стойност ± стандартно отклонение, с брой пациенти в скобите.
P стойността е получена чрез използване на Student t-test



Фигура 4.1 Честота на струмите



Фигура 4.2 Зависимост между обем на щитовидната жлеза и активността на акромегалията



Фигура 4.3 Честота на тиреоидната дисфункция

ОБСЪЖДАНЕ

1 Честота на АХ при изследваните болни с акромегалия; зависимост на АХ с активността и давността на акромегалията; ефект на понижаване на РХ върху АН.

Описаните по-горе проучвания показват много висока честота на АХ при пациентите с акромегалия: при първото – 63,64% от 55 пациенти, а при второто – 54,1% от 61 пациенти. Тази честота е по-висока от честотата на АХ в общата популация, която при по-стари проучвания е около 26%, като в по-скорошни проучвания е 30-45% от възрастното население. Това потвърждава становището, че АХ, при акромегалия, се явява второто по честота сърдечно-съдово усложнение, след кардиомегалията. За голямата честота на АХ допринася и високата средна възраст на болните с акромегалия – при първото проучване – 50,87г. ± 11,99 г, а при второто – 46,92±10,74 г. При част от болните е възможно съчетание на акромегалия с ЕХ.

При първото проучване артериалната хипертония е визуализирана чрез Holter мониториране на АН. Това отхвърля съмнението за грешки при мануалното измерване и не потвърждава установената от някои автори 2 до 3 пъти по-ниска честота на АХ при акромегалия чрез Holter мониториране, доближаваща се до тази на общата популация / 17,5% .

Не се намира връзка между активността на акромегалията и АХ /като честота и тежест/ и при двете проучвания. Видно е, че веднъж отключени, механизмите водещи до АХ, не изчезват след овладяването на хиперсоматотропизма. Вероятно се включват допълнителни фактори, стабилизиращи хипертонията, например трайни структурни промени в сърцето и съдовете при по-продължителна хипертония. Възможно е за този ефект да допринася дългият период от началото на заболяването до диагностицирането му /около 8-10 години/ и прилагането на адекватно лечение.

И в двете проучвания не се открива връзка между АХ и давността на акромегалията, въпреки че в друго проучване на настоящата работа се установи такава. Някои източници съобщават за връзка на давността на акромегалията и честотата на АХ.

Понижаването на нивото на РХ при първото проучване не се асоциира с по-ниска честота на АХ. Това е в противоречие с повечето публикации, показващи ефект на подобрение на артериалната хипертония след успешна хирургична интервецния при лечение със СА, с добър биохимичен контрол, нормализирането на IGF I, при лечение с РАРХ, както и на комбинираното лечение /РХ и РАРХ/.

Не се установява зависимост между стойностите на РХ и тежестта на АХ. Намира се статистически значима корелация между систолното артериално налягане и нивата на IGF-I, което говори за възможна връзка между тежестта на АХ и степентта на хиперсоматотропизма. Липсата на зависимост на АН с нивата на РХ, както и трудната преценка на стойностите на АН, поради наличието на антихипертензивна терапия при част от болните, не дават възможност за категоричен извод. Тези отклонения в систолното артериално налягане могат да се дължат и на различията в антихипертензивната терапия.

Значимостта на биохимичния контрол се потвърждава от данните за пациенти с неконтролирана акромегалия, при които кардиологичните показатели се влошават.

Някои автори не намират значим ефект на добрия биохимичен контрол върху всички сърдечно-съдови показатели. Тази негативна тенденция се изявява при 50% от пациентите с добър биохимичен контрол, но е изявена повече при пациенти на средна възраст, с голяма продължителност на акромегалията, каквито са и повечето пациенти включени в настоящите две проучвания.

2 Оценка на някои хуморални фактори, участващи в патогенезата на АХ и увредата на съдовата стена, при болни с акромегалия: плазмена ренинова активност /ПРА/, активен ренин (АР), Алдостерон, PgE2, VEGF.

Акромегалията е свързана с промени в РААС. Прилагането на РХ в експериментални модели води до увеличаване на нивото на ренина. Допуска се, че този ефект на РХ се дължи, от една страна на хиперкатехоламинемията, а от друга е отговор на повишеното ниво на ангиотензиногена. Хиперренинемията е последвана от повишаване

на ангиотензин II, който има директен натрийзадържащ ефект върху проксималните бъбречни тубули.

Нивото на ренина при акромегалия е функция на две противоположни тенденции. Вследствие на директния натрийзадържащ ефект на РХ и IGF-I върху дисталните бъбречни тубули, настъпва увеличение на плазмения обем и оттам потискане на ренина. За хиперволемията и потискането на ренина допринася още намалението на атриалния и мозъчния натриуретични пептиди, както и натрийзадържащия ефект на ангиотензин II на нивото на проксималните бъбречни тубули. От друга страна, хиперкатехоламинемията и увеличеният ангиотензиноген водят до повишаване на ренина. Редица клинични данни показват потискане на РААС при болни с акромегалия.

При проучване 1 се установява значително по-ниска ПРА при болните с акромегалия, спрямо здравите контролни групи, което най-вероятно е следствие на хиперволемията, причинена по описаните по-горе механизми.

Не се установява значителна разлика в ПРА при болните с акромегалия с и без АХ. Не се установява разлика и при сравняването на ПРА при болните с акромегалия и тези с ЕХ. Тъй като хиперволемията е безспорен факт при акромегалия, очаква се потискане на ПРА при тези болни, особено в съчетание с АХ. Липсата на такова значимо потискане показва относително по-високи ренинови нива спрямо хиперволемията.

Открива се значително по-висока ПРА при болните с акромегалия без лечение, спрямо тези с лечение. Това потвърждава тезата за активиране на ренина от хиперсоматотропизма, въпреки тенденцията за потискане на ренина от хиперволемията.

Има голяма вероятност при пациентите с акромегалия и артериална хипертония, тенденцията за потискане на ренина да е по-слабо изразена, като това да е един от патогенетичните механизми на хипертонията при акромегалия.

Нивото на алдостерона не показва значителна разлика между отделните групи. При групите с акромегалия, в условия на

хиперволемия и тенденция към по-нисък ренин /особено сравнени със здравите контролни групи/, може да се интерпретира като относително висок алдостерон /констелация близка до тази с първичен алдостеронизъм/. В потвърждение на тази теза са и значително по-високите стойности на съотношението Алдостерон/ПРА при болните с акромегалия, сравнени със здравите контролни групи.

В проучване 2 се установява значително по-нисък АР при нормотензивните болни с акромегалия, спрямо здравите контролни групи, което най-вероятно е следствие на хиперволемията, причинена по описаните по-горе механизми. Не се установява значителна разлика в нивото на АР при отделните групи болни с акромегалия (с и без активност, с и без АХ). Тенденцията за по-нисък АР при активната акромегалия вероятно отразява по-изразената хиперволемия, за която допринасят повишените нива на РХ и IGF-1. Противно на очакванията, се установяват по-високи нива на АР при болните с акромегалия и АХ, спрямо болните само с ЕХ. Високият АР, въпреки подозираната хиперволемия, е признак за значителното му активиране при хипертониците с акромегалия. Много е вероятно това да е един от патогенетичните механизми на АХ при акромегалия.

Резултатите от текущите проучвания показват значително по-високо ниво на алдостерона при болните с акромегалия и АХ, спрямо тези с нормално артериално налягане. При останалите групи не се установява значителна разлика в нивото на алдостерона. Както е показано по-горе, при болните с акромегалия, за които се допуска повишен плазмен обем, нивото на алдостерона може да се интерпретира като високо. Тенденцията към по-ниско ниво на ренина, спрямо здравите контролни групи, оформя констелация близка до тази с първичен алдостеронизъм. В потвърждение на тази теза са и значително по-високите стойности на съотношението Алдостерон/АР при болните с активност на акромегалията, спрямо тези без активност. Много е вероятно в генезата на артериалната хипертония при акромегалия да съучаства стимулация на алдостероновия синтез и/или секреция в резултат на хиперсоматотропизма по неизяснени механизми (възможно наличие на рецептори за РХ и/или IGF-I в зона гломерулоза на надбъбречната кора). Експериментални данни показват присъствието на рецептори за РХ в надбъбречната кора при хора, като е възможно и наличие на

рецептори за IGF-I, но няма сигурни доказателства за това. Възможно е наличие на такива рецептори в зона гломерулоза на кората на надбъбрека да води до директна стимулация на алдостероновата секреция от РХ и/или IGF-I.

PgE2 има множество биологични действия, като основни са вазодилатацията, про- и анти-инфламаторен ефекти. PgE2 участва в регулацията на натриевата екскреция и на бъбречната хемодинамика. В медулата превалира вазодилатацията, а в кортекса – вазоконстрикцията. При хипертензивни акромегалици са установени по-ниски нива на PgE2, спрямо здрави контролни групи. Възможно е супресията на вазодилататорния и натриуретичен PgE2 да е един от патогенетичните механизми на АХ при акромегалия.

Подобно на цитираното проучване, в настоящето също се установяват значително по-ниски нива на PgE2 при болните с акромегалия, спрямо здравите контролни групи и тенденция за по-ниски нива при активна, спрямо неактивна акромегалия. Възможно е пониженото ниво на PgE2 да допринася за увредата на съдовата стена, както и за развитието на АХ при акромегалия. Не може да се направи категоричен извод по отношение на АХ, защото липсва разлика в нивото на PgE2 между хипертензивните и нормотензивните болни с акромегалия. Интерпретацията на резултатите е трудна и поради факта, че нивото на PgE2 зависи от обемното обременяване и бъбречната хемодинамика, като неговото участие в регулацията на бъбречната хемодинамика не е еднозначно – превалира вазодилатация в медулата, а в кортекса – вазоконстрикция.

Проучвания както in vitro, така и in vivo при нормотензивни експериментални животни показват, че VEGF има вазодилатиращ (съответно хипотензивен) ефект, опосредстван и от азотния оксид (NO). При артериална хипертония се наблюдава повишаване на VEGF, което може да се тълкува или като компенсаторна реакция (компенсаторна вазодилатация) или като механизъм, съучастващ в патогенезата и усложненията на артериалната хипертония. Връзката между VEGF и хиперсоматотропизма не е ясна. Някои проучвания не намерат разлика в нивата на VEGF при болни с Акромегалия, сравнени със здрави контролни групи. Други показват повишаване на нивата на VEGF и по-точно подклас VEGF-D, при акромегалия,

като тези промени могат да участват в патогенезата на артериалната хиперония, както и на съдовите увреди при акромегалия.

В настоящото проучване не се установява разлика в нивата на VEGF при болните с акромегалия (общата група, както и тези без АХ), сравнени със здрави контролни групи. Резултатите от настоящето проучване не потвърждават тезата за връзка между хиперсоматотропизма и VEGF. Категоричен извод е трудно да се направи, защото, от една страна се установява разлика между активна и неактивна акромегалия (по-високи нива на VEGF при болните с неактивна Акромгалия, спрямо тези с активна), а от друга е възможно участието само на определени подкласове (например – VEGF-D). Липсата на разлика в нивата на VEGF при болните с акромегалия с и без АХ не потвърждава участието на VEGF в патогенезата на АХ при акромегалия.

3 Оценка на ехокардиографските показатели на пациентите с акромегалия

Промените в сърдечно-съдовата система са основна причина за повишена смъртност при акромегалия. РХ, опосредстван основно от IGF-I, предизвиква нарастване на миоцитите, но сърдечна хипертрофия може да се предизвика директно от IGF-I, независимо от РХ. Описано е локално увеличение на IGF-I, с последваща РНК експресия в сърдечния мускул, в отговор на увеличено пред- и следнатоварване. Възможно е това да е един от механизмите на компенсаторната сърдечна хипертрофия. Освен като растежен фактор, IGF-I действа и като фактор увеличаващ контрактилитета на сърдечния мускул.

Когато акромегалията е усложнена с АХ, следнатоварването е повишено. Това е допълнителен механизъм за камерна хипертрофия по класическия модел. Ето защо хипертрофията е по-изразена при хипертензивни акромегалици, спрямо нормотензивни. За да се отстрани ефектът на артериалната хипертония, в настоящото проучване изследваните лица са разделени на хипертензивни и нормотензивни. Съдовата резистентност и обемът на циркулиращата кръв са допълнителни фактори за камерната хипертрофия, чрез повишаване на след- и преднатоварването. При акромегалия, въпреки повишения обем на циркулираща кръв, крайното диастолно налягане

(преднатоварването) е нормално, с изключение на случаите със сърдечна недостатъчност. Това най-вероятно се дължи на повишения комплайънс на съдовете. Дори периферната съдова резистентност може да е понижена. Механизмът на този съдов ефект на РХ е неизвестен.

Възможно е РХ и/или IGF-I да въздействат върху сърдечно-съдовата система и по индиректни механизми. Един от тези механизми е инсулиновата резистентност. Известно е, че при захарен диабет има увреди подобни на тези при акромегалия. Това са артериална хипертония, ИБС, сърдечна хипертрофия, сърдечна дилатация и сърдечна недостатъчност. Голяма част от болните с активна, неусложнена акромегалия, са с инсулинова резистентност и компенсаторна хиперинсулинемия. Ролята на хиперинсулинемията, като важен рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания, е добре известна. Задълбочаването на хиперинсулинемията, особено при изявен захарен диабет, се явява важен фактор, допринасящ за повишаването на сърдечно-съдовата смъртност при акромегалия. Ефектите на хиперинсулинемията се осъществяват по няколко механизма – директен, върху съдовата стена и индиректен, чрез метаболизма. Индуцирането на сърдечна хипертрофия вероятно е свързано с възможността инсулинът да стимулира рецепторите за IGF-I, поради структурна близост с IGF-I.

В редица проучвания ехокардиографски се установява увеличаване на левокамерната маса, при относително нормални размери на сърцето, т.е. налице е концентрична хипертрофия на лява камера. Установява се и деснокамерна хипертрофия. Използвайки като критерий съотношението сърдечна маса/ телесна повърхност, при повечето пациенти с неусложнена акромегалия, се установява истинска кардиомегалия, непропорционална на общата висцеромегалия. Подобни резултати са откриват и при аутопсионни изследвания. При такова проучване теглото на сърцето значително надвишава очакваното за дадено телесно тегло и височина при 90% от случаите с повече от 10 годишна давност на акромегалията. Сърдечната дилатация е налице в късните стадии на сърдечното засягане, при изявена сърдечна недостатъчност и е лош прогностичен белег.

В настоящето проучване се установява, при няколко групи болни, задебеляване на междукамерната преграда (мъже с АХ със и без активност на заболяването и при жени с активност на заболяването, със и без АХ), както и на задната стена на лява камера (мъже и жени без активност на акромегалията с АХ и при жени с активност без АХ). Установява се също така и увеличение на левокамерната маса при няколко групи болни (мъже и жени с активност без АХ и жени с активност с АХ), като абсолютни стойности. Това се потвърджава и с по-голяма честота на левокамерна хипертрофия, при пациентите с акромегалия, използвайки описаният „cut off" метод за хипертрофия. Изводите не са категорични, защото не се установява статистически значима разлика при всички групи пациенти, спрямо съответните контролни групи. Не се установява корелационна зависимост с давността на заболяването като абсолютна продължителност и като „cut off" над 10 годишна давност за активна акромегалия. Други проучвания намират такава зависимост. Не се открива статистически значима корелационна зависимост между сърдечната хипертрофия и нивата на РХ и IGF-I. Това се потвърждава и от други проучвания. В настоящето изследване не се открива статистически значима разлика на индекса на левокамерната маса при пациентите с неактивна акромегалия без хипертония, спрямо контролната група /фиг.1/. Това показва, че овладяването на хиперсоматотропизма не винаги е свързано с обратно развитие на промените в сърцето. До такива изводи достигат и други автори, съобщаващи за липса на ефект на добрия биохимичен контрол върху левокамерна хипертрофия. Тази негативна тенденция се изявява при 50% от пациентите с добър биохимичен контрол, но е изявена повече при пациенти на средна възраст, с голяма продължителност на акромегалията, каквато е и настоящата изследвана група.

В настоящото проучване не се устанява значима дилатация на камерите. Това потвърждава тезата, че честотата на сърдечната недостатъчност, особено с дилататива кардиомиопатия, при болни с акромегалия, е по-ниска, в сравнение с миналото, най- вероятно поради по-адекватното лечение прилагано днес.

Устанавява се дилатация на ляво предсърдие при няколко от групите болни, предимно с активност на заболяването и с АХ. Това вероятно се дължи на диастолната дисфункция на лява камера.

При болните с акромегалия ехокардиографски се установява нарушена диастолна функция, дори при покой. Доплеров ехокардиограф показва, че ключовият дефект е нарушеното диастолно пълнене на лява камера. В настоящото проучване се установява увеличено време на децелерация при почти всички групи болни, както и на времето на изоволуметрична релаксация при част от болните. Това се потвърждава и при използване на показателя честота на изследваните с изявена диастолна дисфункция (по описаните критерии). И при този показател тенденцията е по-изразена при времето на децелерация, спрямо времето на изоволуметрична релаксация. Открива се зависимост и на двата показателя с давността на заболяването като абсолютна стойност, а за времето на децелерация и като „cut off" над 10 годишна давност на заболяването. Единствено при тези показатели се установява зависимост с нивата на РХ и IGF-I, но само при някои от групите без активност на заболяването и без АХ. Тези резултати определят промените в диастолната функция на лява камера, като най-честата патологична находка при това проучване.

Показателите на систолната функция не са променени при покой в някои проучвания. Установява се, че при усилие, систолната функция показва нарушена реакция в сравнение със здрави контролни групи. ФИ при здрави контролни групи се повишава, докато при болни от акромегалия остава непроменена. При персистиране на заболяването (нелекувани болни или такива без достатъчен ефект от лечението), сърдечната функция се влошава до степен на застойна сърдечна недостатъчност. В последния стадий намалява и сърдечният дебит. В настоящото проучване се установява следното: от една страна повишени ФИ и ФС (като абсолютни стойности) при някои групи болни (жени с активност със и без АХ), а от друга повишена честота на болните с активна акромегалия със систолна дисфункия (т.е. понежени ФИ и ФС), използвайки описания „cut off". Тези разнопосочни резултати показват, че ефектът на хиперсоматотропизма, по отношение на контрактилитета, не е еднозначен – от повишен до намален. Възможно е в различните фази на заболяването да се променя – от повишен в началото на заболяването, към намален в хода на развитие на заболяването. Тази хипотеза не се потвърждава с установяване на зависимост с давността. Следователно ефектът върху контрактилитета е комплексен и зависи от много фактори – тежест на акромегалията,

хистологични промени в миокарда, промени в сърдечната микроциркулация, клапни лезии, ритъмно-проводни нарушения и др., по различна степен изявени при всеки пациент.

При акромегалната кардиомиопатия е ангажирана и дясна камера. Основното усложнение е нарушеното диастолно пълнене на камерата. В настоящото проучване се установява удължено време на децелерация при групите жени с активност с и без АХ и без активност с АХ, и намалено съотношението e/a tric, при групите мъже без активност с АХ и жени с активност с АХ, което потвърждава тази теза.

Корелационна зависимост на нивата на РХ и IGF-I се установява с показателите за диастолна дисфункция на лява камера, но само при групите без активност и без АХ. Липсата на корелационна зависимост на нивата на РХ и IGF-I с всички останали изследвани показатели се потвърждава от повечето подобни проучвания. Възможно е веднъж отключени механизмите за увреда на сърцето, при акромегалия, да персистират и след овладяване на хиперсоматотропизма, особено на индиректните механизми (АХ, хиперинсулинизъм, съдова резистентност и др.). Също така е възможно това да е следствие на дълъг период от изява на заболяването до овладяване на хиперсоматотропизма (дълъг период до диагностициране на заболяването и трудности при лечението).

Зависимост на давността на акромегалията се установява с показателите за диастолна дисфункция на лява камера. Чрез използване на бинарен логистичен регресионен анализ, давността на акромегалията не се явява независим предсказващ показател за увеличаване на времето на децелерация на лява камера и времето на изоволуметрична релаксация /таблица 10.3./. По отношение на морфологичните промени на сърцето (хипертрофия), такава не се установява, за разлика от други проучвания. От една страна е възможно това да се дължи на описаните по-горе фактори – механизмите за увреда на сърцето да персистират и след овладяване на хиперсоматотропизма, както и дълъг период до овладяване на хиперсоматотропизма. От друга страна, при по-голяма давност на заболяването, факторите възраст и АХ могат да са важен допълнителен фактор. При елиминирането им (контролни групи

съответстващи по възраст и АН) тази тенденция към хипертрофия не е така отчетлива.

4 Оценка на морфологичните и функционални промените на щитовидната жлеза при болни с акромегалия

Високата честота на струмите в настоящото проучване, доказва ролята на хиперсоматотропизма върху струмигенезата. Превалират нодозните струми. Подобни резултати се съобщават и от други проучвания. Това най-вероятно е ефект на ексцеса на IGF-I, включително интратиреоидно. Изводите не са категорични, защото не се открива разлика в честотата на струмите при групите с активна и неактивна акромегалия. В геназата на нодозните струми е възможно да съучаства и директен ефект на РХ. Основната роля на хиперсоматотропизма в генезата на нодозните струми се потвърждава и от липсата на разлика в честотата на нодозните струми между пациентите с вторичен хипотиреоидизъм и останалата група. Липсата на статистически значима разлика в честотата на нодозните струми при тези групи е признак за възможно по-малка роля на TSH в тиреоидната туморогенеза. В настоящото проучване не се установява връзка между честотата на нодозните струми и активността на акромегалията. Възможно е това да се дължи на голяма продължителност с активност на акромегалията /късно диагностициране и забавяне на прилагане на адекватна терапия/.

Ролята на IGF-I в увеличаването на обема на щитовидната жлеза при пациенти с акромегалия, се потвърждава от много автори. Връзка между нивата на IGF-I и тиреоидния обем се установява и при проучвания на здрави лица /вкл. деца/. Продължителната стимулация на тиреоцитите от РХ и IGF-I причинява увеличаване на тиреоидния обем. При животински модели също се установява такава връзка. Други автори не намират корелация между обема на щитовидната жлеза и нивата на IGF-I и РХ. Някои проучвания показват намаляване на тиреоидния обем с до 25% при нормализиране на нивата на IGF-I, след адекватно хирургично лечение на акромегалията или на фона на медикаментозно лечение със соматостатинови аналози. Трябва да се отчита и самостоятелния ефект на соматостатиновите аналози върху тиреоидната тъкан, поради наличието на соматостатинови рецептори в нея. При настоящото изследване също не се открива положителна корелация

на обема на щитовидната жлеза и активността на акромегалията. Изводите не са категорични, защото зависимост на обема на щитовидната жлеза и серумните нива на IGF-I се установяват в ниска стойност в общата група и то само за сметка на групата жени. Не се установява и корелация с нивата на РХ. Също така не се установява и зависимост между обема на щитовидната жлеза и давността на акромегалията, въпреки че други автори намират такава.

Известна е ролята на TSH в струмигенезата. TSH повишава ефекта на IGF-I върху тиреоцитите, което се потвърждава от проучване използващо клетъчни линии. Това се потвърждава и от малкия обем на щитовидната жлеза при хипопитуитарни пациенти, въпреки заместителната терапия с РХ. Някои автори изказват хипотезата за по-изявен ефект на TSH в началото на акромегалията, докато на следващ етап струмигенезата става независима или по-малко зависима от TSH. В текущото проучване се открива двойно по-малък обем на щитовидната жлеза при пациентите с вторичен хипотиреоидизъм, спрямо тези без такъв. Изключва се влияние на други фактори върху обема на щитовидната жлеза, като автоимунно тиреоидно заболяване /еднаква честота при отделните групи/. Това потвърждава важната роля на TSH в струмигенезата /по отношение на обема на щитовидната жлеза/.

Най-честата тиреоидна дисфункция, която се установява, е хипотиреоидизъм общо – 33,6% от пациентите. Подобни резултати, но около 25%, се съобщават и от други автори. Особеното е, че превалира вторичния хипотиреоидизъм, като проява на компресивна симптоматика от аденома на хипофизата или ятрогенен /следствие на оперативно лечение на основното заболяване или лъчелечение/. По-голямата честота на вторичния хипотиреоидизъм при пациентите в настоящото изследване, е възможно да е следствие на по-честото използване в миналото на реоперации и лъчелечение, поради невъзможността за ранно лечение със соматостатинови аналози и/или Pegvisomant. Честотата на хипертиреоидизма е 5,48%, подобна на тази докладвана и от други автори. Съотношението на честотата на тиреоидна дисфункция на жените към мъжете е 1,7. Това съотношение е значително по-ниско от общата популация и потвърждава самостоятелната роля на хиперсоматотропизма върху тиреоидната функция.

Честотата на установените автоимунни тиреоидни заболявания е 17,1% за цялата група, като при жените е 24,4%, а при мъжете – 5,3% - подобна на тази докладвана и от други автори и сравнима с тази на Българската популация (23% при жените и 10% мъжете), за разлика от по-голямата честота на автоимунни тиреоидни заболявания при акромегалия, установена в проучването на Manavela M и сътр.

Акромегалията се асоциира с повишен риск от туморогенеза. Болните с активна акромегалия имат до четири пъти по-висок риск от неоплазия. Тиреоидиният карцином е с честота около 3-7% от пациентите с акромегалия, като най-чест е папиларният диференциран карцином. Rogozinski и сътр. съобщава за 11% честота на тиреоидиния карцином при група от 34 пациенти, диагностицирани чрез тънкоиглена аспирационна биопсия и потвърдени хистологично. IGF-I стимулира пролиферацията на раковите клетки, ангиогенезата на тумора и метастазирането му. Възможно е в туморогенезата да съучаства и директен ефект на РХ. При текущото изследване се установява 2,05% честота на тиреоидния карцином от общата група. Всички случаи са с диференциран папиларен карцином. Тази честота е само от оперираните към момента на проучването болни, като основно показание за операция е размера на струмата, компресивна симптоматика, рецидивиращ хипертиреоидизъм, а не тънкоиглена аспирационна биопсия /ТАБ/ - такава не е правена рутинно. Възможно е реалната честота на тиреоидния карцином да е по-голяма. Честотата на тиреоидиният карцином при оперираните пациенти е висока – 18,75%. За сравнение, честотата на тиреоидния карцином при оперираните с нодозни струми болни в същия клиничен център, за периода на проучването, е 6,35%. 217 пациенти с карцином от оперирани 3416 - /непубликувани данни/. Въпреки че не е правена ТАБ на пациентите в групата на настоящото проучване, честотата на тиреоиден карцином е подобна на тази при проучавето на Reverter и сътр., където е правена ТАБ при всички пациети с размер на възлите над 10мм.

ИЗВОДИ

1. При изследваните групи болни с акромегалия се установява по-висока честота на артериалната хипертония, спрямо тази в общата популация.

2. Не се установява завимимост на артериалната хипертония, като честота и тежест, с активността на акромегалията, давността и нивата на PX и IGF-I.

3. В патогенезата на артериалната хипертония, при акромегалия, съучастава активираната РААС, с относително по-високите алдостеронови нива.

4. За развитието на артериалната хиперотия, при акромегалия, има вероятност да допринася понижението на PgE2.

5. Акромегалията се асоциира с хипертрофия на лява камера, но не се установява зависимост на хипертрофията с активността на акромегалията, давността и нивата на PX и IGF-I. Не се установява дилатация на камерите.

6. Най-честото сърдечно функионално нарушение е диастолната дисфункция, като се установява зависимост с давността на акромегалията и нивата на PX и IGF-I.

7. При акромегалия е ангажирана и дясна камера с прояви да диастолна дисфункция.

8. Акромегалията се асоциира с висока честота на нодозните струми. Обемът на щитовидната жлеза, при акромегалия, е увеличен при пацинентите без вторичен хиотиреодизъм.

9. Установява се висока честота на тиреоидна дисфункция, като превалира хипотиреоидизма – вторичен и първичен. Съотношението жени/мъже с тиреоидна дисфункция е намалено спрямо общата популация. Честотата на автоимунни тиреоидни заболявания е подобна на тази в общата популация.

10. В системното проследяване на пациентите с акромегалия е необходим рутинен хормонален и ехографски контрол на щитовидната жлеза.

ПРИНОСИ С НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕН И НАУЧНО-ПРИЛОЖЕН ХАРАКТЕР

1. Настоящото проучване е първото значимо проучване в България, изследващо честотата и тежестта на артериалната хипертония при пациенти с акромегалия, обективизирано и чрез Holter мониторираане. Установената честота е по-висока от тази в общата популация.

2. Проучването е първото в България, изследващо промените на хуморалните фактори, участващи в патогенезата на артериалната хипертония, при акромегалия.

3. Проучването е най-голямото в България, изследващо морфологични и функционални промени на сърцето, установени ехокардиографски, при пациенти с акромегалия.

4. Проучването е единствено по рода си, където влиянието на артериалната хипертония върху ехокардиографските показатели се елиминира чрез разделяне на пациентите с акромегалия на хипертоници и нормотензивни.

5. Потвърждава се наличието на хипертрофията на лява камера, но за разлика от повечето пручвания, не се установява зависимост на хипертрофията с активността на акромегалията, давността и нивата на PX и IGF-I.

6. Потвърждава се, че диастолната дисфункция е най-честото сърдечно функионално нарушение, като се установява зависимост с давността на акромегалията и нивата на PX и IGF-I.

7. Настоящото проучване потвърждава високата честота на нодозна струма при акромегалия. Потвърждава се високата честота на тиреоидна дисфункция, с преобладаване на вторичен хипотиреоидизъм и при намаленото съотношението жени/мъже. Честотата на автоимунни тиреоидни нарушения е сравнима с тази в българската популация.

8. Настоящото проучване е единственото с голяма група пациенти с вторичен хипотиреоидизъм. Намерените значително по-малки обеми на щитовидната жлеза при такива пациенти, спрямо останалата група, при сходна честота на нодозна струма, потвърждава

водещата роля на хиперсоматотропизма за формиране на възли в щитовидната жлеза.

ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Е. Начев, С. Захариева. Промени в сърдечно-съдовата система при акромегалия. Ендокринология, 2007, т. XII, № 1, 18-24

2. Е. Начев, Г. Кирилов, Й. Матрозова, Ю. Андреева, К. Калинов, С. Захариева. Честота на артериалната хипертония при акромегалия и хуморални фактори, участващи в нейната генеза. Ендокринология 2009, т. XIV ,№ 3, 156-167

3. Е. Начев, Г. Кирилов, И. Атанасова, Й. Матрозова, К. Калинов, С. Захариева. Промени на някои хуморални фактори, участващи в патогенезата на артериалната хипертония при акромегалия. Ендокринология 2011, т. XVI, № 4, 177- 189

4. E. Natchev, A. Kundurdjiev, N. Zlatareva, S. Vandeva, G. Kirilov, T. Kundurzhiev, S. Zacharieva. Ecocardiographic myocardial changes in acromegaly: a cross-sectional analysis in a tertiary center in Bulgaria. Acta Endocrinologica (Buc), vol. XV, no. 1, p. 52-61, 2019

5. Emil Natchev, Silvia Vandeva, Roussanka Kovatcheva, Georgi Kirilov, Krasimir Kalinov, Sabina Zacharieva. Thyroid gland changes in patients with acromegaly. Archives of Endocrinology and Metabolism 2020; 64/3 pp 269-275

УЧАСТИЯ В КОНГРЕСИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИЯТА

I. Международни

1. E. Natchev, G.Kirilov, I. Atanasova, J. Matrozova, K.Kalinov, S. Zacharieva. Changes of some humoral factors, playing role in the pathogenesis of hypertension in acromegaly. 7th International Congresson Cardiovascular Diseases. Sofia Princess Hotel, Sofia, Bulgaria, October 24- 26, 2013 (oral presentation).

2. Elenkova A, Vladimir Vasilev, Joanna Matrozova, Mariya Yaneva, Silvia Vandeva, Emil Natchev, Dimitar Tcharaktchiev, Georgi

Kirilov, Iliyana Atanasova, Mariya Orbetsova, Zdravko Kamenov, Todor Russev, Ivan Tzinlikov, Kiril Hristozov, Julieta Gerenova, Asen Hadjianev, Marin Marinov, Sabina Zacharieva. Epidemiological characteristics of patients with pituitary tumors in bulgarian population. 16th Congress of ENEA, Bulgaria, Sofia. Sep, 10-131 2014 (poster presentation).

II. Национални

1. Емил Начев, Росица Шигарминова, Сабина Захариева. Сърдечно-съдов риск при акромегалия. VIII-ми Национален конгрес по Ендокринология. Пловдив 19-21.10.2006. (орална презентация)

2. Е. Начев. Сърдечно-съдов риск при болни от Акромегалия IV-та Научна конференция „От науката до леглото на болния`` 30.10 - 01.11.2009. София, НДК (орална презентация).

3. Е. Начев, Г. Кирилов, Й. Матрозова, Ю. Андреева, К. Калинов, С. Захариева. Честота на артериалната хипертония при акромегалия и хуморални фактори, участващи в нейната генеза. IX-ти Национален конгрес по ендокринология, Пловдив 15-17.04.2010 (орална презентация) .

4. Йоанна Матрозова, Емил Начев, Георги Кирилов, Сабина Захариева. Клиничен случай – съчетание на акромегалия с първичен алдостеронизъм. IX-ти Национален конгрес по ендокринология, Пловдив 15-17.04.2010. (орална презентация).

5. Е. Начев, В. Василев, С. Захариева. Резултати от лечение с Pegvisomant при болни с акромегалия – собствен опит. XV-ти Национален симпозиум по ендокринология, Пловдив 19-21.04.2012. (орална презентация).

6. Е. Начев, А. Кундурджиев, Н. Златарева, К. Калинов, С.Вындева, С. Захариева. Ехокардиографски промени при болни с акромегалия. X-ти Национален конгрес по ендокринология, Пловдив 11-14.04.2013. (орална презентация).

7. Е. Начев. Сърдечно-съдов риск при Акромегалия. Трета научна конференция - Съвременни акценти в сърдечната и съдова патология. София, НДК, 28-30. 11. 2014 (орална презентация)

8. Е. Начев. Акромегалия. VI-а национална конференция за редки болести и лекарства сираци, Конгресен център на Новотел – Пловдив, 11-12. 09. 2015 (орална презентация)

9. Е. Начев, Р. Ковачева, А. Кундурджиев, Н. Златарева, К. Калинов, Г. Кирилов, С. Захариева. Ехографски и функционални промени на щитовидната жлеза, при болни с акромегалия. Юбилеен национален конгрес по ендокринология, Пловдив 8-11.10.2015 (орална презентация)

10. Е. Начев. Съвременни подходи в диагностиката и лечението на акромегалията. XI-ти Национален конгрес по ендокринология, Пловдив, 11-13.10.2018 (орална презентация)

СПЕЧЕЛЕНИ НАУЧНИ ГРАНТОВЕ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИЯТА

ГРАНТ МУ 2007 Г. (ПРОЕКТ №65/ДОГОВОР №52) - "ЧЕСТОТА НА АРТЕРИАЛНАТА ХИПЕРТОНИЯ ПРИ АКРОМЕГАЛИЯ И ХУМОРАЛНИ ФАКТОРИ, КОИТО Я ОПРЕДЕЛЯТ" /РЪКОВОДИТЕЛ НА ПРОЕКТА/; ОБЩА СУМА ПО ПРОЕКТА: 3500 ЛВ.

БЛАГОДАРНОСТИ

Първо, бих желал да изкажа моята огромна благодарност към научните ми ръководители:

Проф. д-р Сабина Захариева за нейната непрекъсната и неуморна подкрепа, несекващ ентусиазъм, въпреки всичките обстоятелства и огромният и научен принос за осъществяването на настоящата дисертация.

Проф. д-р Русанка Ковачева за нейната подкрепа и много ценни напътствия, особено по отношение промените на щитовидната жлеза.

Изключителна благодарност изказвам към проф. Георги Кирилов, доц. Илиана Атанасова и целия лабораторен екип.

Изказвам голяма благодарност на колегите – ехокардиографисти: доц. Атанас Кундурджиев и проф. Найденка Златарева, за прецизно извършените изследвания.

С благодарност към проф. Красимир Калинов и доц. Тодор Кундурджиев за тяхната помощ в статистическата обработка на данните.

Благодаря на целия екип на Хипофизно-надбъбречна клиника, както и на всички, чиято помощ беше много важна за реализацията на дисертационния труд.