

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ

КАТЕДРА ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

**Промени в някои сърдечно-съдови и
тиреоидни показатели при
акромегалия**

д-р Емил Славев Начев

Научен ръководител:

проф. Сабина Захариева Захариева, дмн

проф. Русанка Димитрова Ковачева, дм

**Дисертационен труд за присъждане на научно-образователна
степен „доктор“**

София, 2020

Използвани съкращения	1
Въведение.....	4
Литературен обзор.....	7
1 Акромегалия	7
1.1 Етиология	7
1.2 Патогнеза.....	8
1.3 Лечение.....	10
1.3.1 Хирургично лечение.....	10
1.3.2 Медикаментозно лечение	11
1.3.2.1 Медикаментозно лечение – соматостатинови аналози	11
1.3.2.2 Медикаментозно лечение – допаминови агонисти.....	14
1.3.2.3 Медикаментозно лечение – рецепторен антагонист на P _X	15
1.3.2.4 Комбинирано медикаментозно лечение	16
1.3.2.5 Естрогени и селективни естроген рецепторни модулатори /SERMs/.....	17
1.3.3 Лъчелечение	17
1.3.4 Лечение на агресивни тумори	18
1.3.5 Нови методи на лечение	19
2 Сърдечно-съдови промени	20
2.1 Промени в сърцето	20
2.1.1 Морфологични промени	21
2.1.2 Функционални промени.....	22
2.1.3 Хемодинамични промени	24
2.2 Промени в съдовете	24
2.3 Артериална хипертония.....	25
2.4 Ефект на биохимичния контрол на акромегалията и давността на заболяването върху сърдечно-съдовите промени.	29
3 Промени в щитовидната жлеза	30

3.1	Морфологични промени	30
3.1.1	Обем на щитовинната жлеза.....	30
3.1.2	Васкуларизация на щитовидната жлеза	31
3.1.3	Нодозна струма.....	31
3.1.4	Карциноми на щитовидната жлеза	32
3.2	Функционални промени	32
3.2.1	Хипотиреоидизъм.....	33
3.2.2	Хипертиреоидизъм	34
3.2.3	Ефект на лечението на акромегалията върху тиреоидната функция.....	35
	ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ.....	36
1	Цел на проучването.....	36
2	Задачи	36
	МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ	37
1	Дизайн	37
1.1	Честота на артериалната хипертония при изследваните болни с акромегалия. Роля на някои хуморални и хормонални фактори, участващи в нейната генеза.	37
1.2	Промени на някои хуморални фактори /AP, Алдостерон, PgE2, VEGF/, участващи в патогенезата на артериалната хипертония при акромегалия.....	38
1.3	Ехокардиографски промени при болни с акромегалия	38
1.4	Промени на щитовидната жлеза при болни с акромегалия	40
2	Методични подходи.....	40
2.1	Документален метод, анкета и полусвободно интервю	40
2.2	Клинични методи	41
2.2.1	Антропометрични методи	41
2.2.2	Физикален преглед	41
2.2.3	Измерване на артериалното налягане.....	41
2.3	Инструментални методи.....	42

2.3.1	Holter мониториране на АН.....	42
2.3.2	Ехокардиография.....	42
2.3.3	Ехография на щитовидна жлеза.....	43
2.4	Лабораторни методи.....	43
2.4.1	Хормонален и имунологичен анализ.....	43
2.4.1.1	Измерване на РХ и IGF-I.....	44
2.4.1.2	Измерване на TSH, FT4 и Anti-TPO.....	44
2.4.1.3	Измерване на Алдостерон, Плазмен Активен Ренин /АР/ и Плазмена Ренинова Активност /ПРА/.....	44
2.4.1.4	Измерване на серумните нива на Простагландин E2 /PGE2/ и Съдов Ендотелен Разтежен фактор /VEGF/.....	45
2.4.2.	Биохимичен анализ.....	45
2.5	Математически модели.....	45
2.6	Статистически методи.....	46
1.	Дескриптивна статистика.....	46
2.	Тестове за проверка на статистически хипотези.....	46
РЕЗУЛТАТИ.....		48
1	Честота на артериалната хипертония при изследваните болни с акромегалия. Роля на някои хуморални фактори, участващи в нейната генеза.....	48
1.1	Честота на артериална хипертония. Промени в нивото на АН при активност и ремисия на заболяването.....	48
1.2	Анализ на нивата на ПРА и Алдостерон.....	48
2	Промени на някои хуморални фактори /АР Алдостерон, PGE2, VEGF/, участващи в патогенезата на артериалната хипертония при акромегалия.....	52
2.1	Честота на артериална хипертония. Промени в нивото на АН при активност и ремисия на заболяването.....	52
2.2	Анализ на нивата на АР, Алдостерон, PGE2, VEGF.....	52
3	Ехокардиографски промени при болни с акромегалия.....	57
3.1	Морфологични показатели.....	57

3.1.1	Морфологични показатели на лява камера.....	57
3.1.2	Морфологични показатели на ляво предсърдие и възходящата част на аортата	58
3.2	Функционални показатели	58
3.2.1	Функционални показатели на лява камера	58
3.2.2	Функционални показатели на дясна камера	59
3.3	Зависимост на показателите.....	59
3.3.1	Спрямо давността на акромегалията	59
3.3.2	Спрямо нивата на РХ и IGF-I	59
3.3.3	Спрямо възраст, пол.....	60
4	Промени на щитовидната жлеза при болни с акромегалия	69
4.1	Честота на струмите	69
4.2	Обем на щитовидната жлеза	69
4.3	Честота на нарушенията в тиреоидната функция.....	70
4.4	Честота на автоимунни тиреоидни заболявания.....	71
	ОБСЪЖДАНЕ.....	75
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.....	75
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.....	77
3	Оценка на ехокардиографските показатели на пациентите с акромегалия ...	80
4	Оценка на морфологичните и функционални промените на щитовидната жлеза при болни с акромегалия.....	84
	ОБОБЩЕНИЕ.....	88
	ИЗВОДИ.....	95
	ПРИНОСИ С НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕН И НАУЧНО-ПРИЛОЖЕН ХАРАКТЕР	97
	ЛИТЕРАТУРА.....	104

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

АР – арил-хидрокарбониев рецептор-взаимодействащ протеин

ALS – киселинно лабилна субединица

Anti-TPO – анти-тиреопероксидазни антитела

АО – 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 T4
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- I/ 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 E2
PI3K – фосфоинозитид 3-киназа
PKC – протеин киназа C
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 тиреостимулация хормон
Tc99 – технеций 99
TSH - тиреостимулиращ хормон
TTE – трансторакална ехокардиография
T3 – трийодтиронин
T4 – тироксин
VEGF – съдов ендотелен растежен фактор
VEGFR – рецептор на съдовия ендотелен растежен фактор
XLAG – X-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). Той за пръв път изказва съмнението, че хипофизната жлеза причинява заболяването [83]. През 1900 г. Benda свързва акромегалията с еозинофилен тумор на хипофизата [124]. През 1907 г. Schloffer прави първата транскраниална операция [111]. През 1909 г. Harvey Cushing съобщава за ремисия на клиничните симптоми на акромегалия след резекция на хипофизата [44]. По този начин той потвърждава изказаната от Pierre Marie хипотеза за етиологията на заболяването и открива потенциален метод за лечението му. През 1909 г. за пръв път е приложена и телегаматерапия като метод на лечение [17][18].

РХ осъществява своите ефекти в периферните тъкани по директни и индиректни механизми [307]. Повечето от ефектите на РХ се реализират чрез IGF-I [145]. Той се секретира основно в черния дроб, откъдето попада в системното кръвообращение. Установена е и локална секреция на IGF-I в периферните тъкани [152]. РХ реализира ефектите си и чрез други медиатори: прото-онкоген с-тус, тромбоцитен освобождаващ растежен фактор [164]. 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 [162].

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 [141][142][143]. Висока е честотата на струмите [144-151]. Връзка между акромегалията и струмигенезата е установена палпаторно още през 1932 от Rolleston [152]. Това се дължи основно на IGF-I, за който тиреоцитите имат експресиран рецептор [153]. Струмите са предимно нодозни, като е повишена и честотата на тиреоидния карцином [146][148][150][151][152][154][155]. По-чести са нетоксичните струми, докато токсичните са значително по-редки, около 14% [292-296]. Честотата на автоимунните тиреоидни заболявания е сравнима с тази в общата популация [298][299][300]. Важен фактор в струмигенезата е ТСХ, който отсъства при пациенти с вторичен хипотиреоидизъм [294][310].

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 хипертония при това заболяване?
- Промените в РААС биха ли изменили медикаментозното лечение на артериалната хипертония при акромегалия?

- Какви са морфологичните и функционални промени на щитовидната жлеза при акромегалия?
- Тези промени биха ли променили диагностичния подход и лечение на тиреоидните заболявания при акромегалия?

Литературен обзор

1 Акромегалия

1.1 Етиология

В повече от 95% от случаите акромегалията се дължи на доброкачествен аденом на хипофизата, секретиращ PХ. В редки случаи акромегалията се дължи на ектопична секреция на ОХРХ от хипоталамични тумори, карционидни тумори на белия дроб или гастро-ентеро-панкреатични невроендокринни тумори [1]. Изключително рядко може да се дължи на ектопична секреция на PХ /по-вероятно ектопична хипофизна тъкан/. Аденомите, секретиращи PХ, са приблизително 13-20% от всички хормоносекретиращи аденоми на хипофизата [45][48].

Около 95% хипофизните тумори са спорадични. Най-честите причини са соматични мутации, по-рядко мозаицизъм или фамилни форми с ниска степен на пенетрантност. Най-честата мутация е тази на GNAS гена, кодиращ алфа субединицата на Gs протеина. Други мутации са:

- протеин киназа C /PKC/,
- PI3K – алфа субединица,
- RAS – H-RAS в хипофиза,
- USP8 [411]

Около 5% от случаите на акромегалия възникват в рамките на фамилни синдроми, следствие на генетични мутации, специфични за всеки от тях. Такива са:

- MEN 1 – мутация на MEN 1 гена,
- MEN 4 – мутация на CDKN1B [198],
- Комплекс на Carney – мутация PRKAR1A ген,
- FIPA – AIP и GPR101 – при около 25% от случаите [101],
- X-свързан акрогигантизъм /XLAG/ – мутация на GPR101 гена,
- McCune Albright синдром – мутация на GNAS гена,
- Акромегалия в съчетание с параганглиоми и/или феохромоцитом – мутация на SDHx.

1.2 Патогнеза

PX е протеин, съставен от 191 аминокиселини, с молекулно тегло 22 kDa. Той се синтезира и секретира пулсативно от соматотрофните клетки, разположени в предния дял на хипофизата [381]. Контролът на секрецията се осъществява основно от OXPX /позитивен/ и соматостатина /негативен/, секретирани в хипоталамуса. Много други фактори участват в тази регулация /нивата на PX и IGF-I по пътя на отрицателната обратна връзка, допамин, лептин, грелин и др./ Действието на PX е основно в черния дроб, където стимулира производството на IGF-I [213]. PX участва в мастния и глюкозен метаболизъм, като увеличава освобождаването на глюкоза от черния дроб, на свободни мастни киселини от мастната тъкан, увеличава инсулиновата резистентност с краен ефект хипергликемия [213].

IGF-I е протеин съставен от 70 аминокиселини, с молекулно тегло 7.65 kDa. Той се синтезира и секретира основно от черния дроб. В малки количества се секретира и в периферните тъкани /под влияние на PX или на други локални фактори/ [214]. IGF-I циркулира в комплекси със свързващи протеини /IGFBPs/. Досега са известни шест такива протеина, като продукцията на IGFBP 1 и 2 се потиска, докато на IGFBP 3, 4 и 5 се стимулира от PX [215]. IGF-I е свързан основно с IGFBP 3. Последният се произвежда от чернодробните синусоидални клетки. Този комплекс се свързва с киселинно лабилната субединица /ALS/ в трикомпонентен комплекс [211]. Този комплекс е биологично неактивен и удължава полуживота на IGF-I и IGFBP-3. Чрез протеолитични ензими, IGF-I се отделя от комплекса в периферните тъкани и осъществява ефекта си чрез свързване със съответния рецептор. Активността на тези протеази регулира нивата на свободния IGF-I [301-304]. IGFBP 3 има и самостоятелно биологично действие, осъществявано чрез свързването му с рецептори по клетъчната повърхност [216] [217].

Върху активността на този сложен комплекс оказват влияние и много други фактори. От особено важно значение е чернодробната функция [218]. Хормони като инсулин, тиреоидни хормони, андрогени, стимулират освобождаването на IGF-I [219][220][221]. Ефектът на естрогените не е еднозначен – в малки количества стимулират, а в големи потискат продукцията на IGF-I [222]. Хранителният режим /особено приемът на белтъчини/, както и значимите промените в телесното тегло, също определят активността на този комплекс [222][223][224].

Свободният IGF-I се свързва с рецептора за IGF-I /IGF-IR/. Той е от групата на тирозинкиназните рецептори. Състои се от 2 α и 2 β вериги свързани с дисулфидни връзки [432]. Свързването на IGF-I с неговия рецептор, води до фосфорилиране на каталитичния цитозолен домен на тирозин киназата. Това активира два основни вътреклетъчни сигнални пътя: Ras-Raf-МЕК-ERK и PI3K-AKT-mTOR [305]. Крайният резултат на тези каскади е клетъчна пролиферация и намаляване на апоптозата [305]. Това води до повишаване на транспорта на аминокиселини, увеличаване на белтъчния синтез, нарастване на тъканите и др.

Клиничната картина при акромегалия се определя, от една страна, от обемния процес в хипофизата, с изява на главоболие, хипопитуитаризъм, очна симптоматика, апоплексия, а от друга, на излишъка на РХ и свързания с него IGF-I.

Основните усложнения на акромегалията са:

- Сърдечно-съдови – с честота до 80% от пациентите, като в миналото са били причина за смъртност при 50% от тях [138]. През последните десетилетия, честотата на СС усложнения е същата, но смъртността намалява от 44% през предходното десетилетие, до 23% през настоящото [139][140].
- Респираторни – също са с честота до 80% от пациентите и причиняват смърт при 25% от тях – честота, три пъти по-висока от общата популация [136][143][144][145].
- Метаболитни – допълнително увеличават сърдечносъдовия риск [136]. Такива са нарушенията във въглехидратния метаболизъм, с честота при различните проучвания варираща от 6% до 56% [146-152]. Честотата на дислипидемията варира от 33% до 47% [146][148][150].
- Тумори, включително малигнени, на млечни жлези, простата, дебело черво, щитовидна жлеза и др. Тези усложнения са основна причина за смърт през последното десетилетие - 35% от случаите, при 28% през предходното десетилетие [139][140].

Диагнозата се основава на клиничната картина, биохимичните показатели /висок IGF-I за възрастта и пола, висок РХ над 1нг/мл, несупресиращ се в хода на ОГТТ [407] ЯМР на хипофиза и допълнителни методи.

1.3 Лечение

1.3.1 Хирургично лечение

Трансфеноидалната аденомектомия е метод на първи избор при пациентите с акромегалия[87]. Ефективността на хирургичната интервенция зависи от размера на аденома, наличието на инвазия в прилежащите структури/особено кавернозните синуси/, предоперативните хормонални нива, както и от опитността на неврохирургичния екип. При пациенти с добре обособени интраселарни микроаденоми, успеваемостта от неврохирургичната интервенция може да достигне 75-95% [3][84][99]. При пациенти с макроаденоми /голяма част от които инвазивни/, успеваемостта от операцията е по-малка от 50% [3][99]. При диагностициране на заболяването, около 75% от пациентите са с макроаденоми. Посочените данни са валидни за висококвалифицираните неврохирургични екипи. Критерии за тъкъв е извършването на най-малко 50 операции на хипофизата годишно. Процентът на излекувана след неврохирургична интервенция акромегалия е значително по-нисък в публикуваните национални регистри – общо между 16.9% и 38.8% [8][16][21][73][112][114]. Това се дължи на факта, че голяма част от операциите са направени от екипи, които не отговарят на описания по-горе критерии.

В края на 90-те години се въвежда нова ендоскопска техника на трансфеноидална аденомектомия. Предимствата и са:

- по-широк панорамен изглед;
- по-добро осветление на оперативното поле;
- използване на различни ъгли, което позволява по-ефективно достигане на супра и параселарните компоненти на аденома [27][69].

Тези особености на метода, дават възможност за по-добри крайни резултати, като такива са докладвани в малки серии [129]. Други иновативни методики са компютърно направляваната навигация и интраоперативния ЯМР, за които също се очакват данни от по-големи проучвания.

При макроаденоми и особено при тези с инвазия в кавернозния синус и/или с транскарпуларна интраарахноидална инвазия, оперативна интервенция може да се извърши с цел декомпресия. Няколко проучвания показват, че декомпресиращото хирургично лечение на аденоми, които не могат да бъдат цялостно отстранени, може да

подобри постоперативния контрол със СА, особено при отстраняване на повече от 75% от масата на аденома [32][70][103]. Поради несигурните резултати, гайдлайна от 2014 г. дава свобода на избор на първоетапно лечение при такива пациенти. Спорен е въпросът за ефективността на преоперативно приложение на соматостатинови аналози. Няма еднозначни доказателства за подобрене на хирургичния изход и постоперативните усложнения, при такива пациенти [87]. Някои проучвания установяват статистически значим ефект при този подход [104]. Други обаче, показват статистически незначимо подобрене или положителният ефект намалява при дълготрайно проследяване [433][131].

Усложненията след трансфеноидалната аденомектомия, извършена от опитен специалист, са много редки. При по-малко от 1% от пациентите може да възникне преходна пареза на очни нерви, влошаване на зрението, засягане на каротидната артерия, епистаксис, изтичане на цереброспинална течност, менингит, повишено вътречерепно налягане, инсипиден диабет или хипопитуитаризъм [3][99].

Много рядко, при супраселарна компонента на тумора и налагаща се второетапна операция, може да се използва транскраниален достъп, с цел декомпресия.

Противопоказанията за хирургична интервенция включват отказ на пациента, тежка кардиомиопатия или респираторно заболяване, както и липсата на опитен неврохирург.

1.3.2 Медикаментозно лечение

Медикаментозното лечение на акромегалията се осъществява с две групи медикаменти:

- Блокери на секрецията на РХ, с две подгрупи – соматостатинови аналози и допаминови агонисти.
- Блокер на рецепторите на РХ.

1.3.2.1 Медикаментозно лечение – соматостатинови аналози

През 1973 г. от научната група, ръководена от Roger Guillemin, открива соматостатина [24]. Още тогава се осъзнава, че соматостатинът може да бъде използван за лечение на акромегалия, но краткият му полуживот от 2-3 минути затруднява клиничната му употреба [60]. През 1982 год. е създаден октапептидът Octreotide, който е с плазмен полуживот приблизително 90 мин., а по-късно и Lanreotide [61][130]. В

съвременната клинична практика се използват депо формите на двата медикамента, което увеличава удобството за пациентит. Octreotide long-acting repeatable (LAR) е под формата на микросфери за дълбоко интрамускулно приложение. Стартовата доза е 20 мг веднъж месечно. Lanreotide Autogel (ATG) е наситен воден разтвор за дълбоко подкожно приложение със стартов режим на приложение 60 мг на всеки 4-6 седмици. И двата препарата показват висок свързващ афинитет към соматостатин тип 2 рецепторите (SSTR2) и сравнително слаб към тип 5 рецепторите (SSTR5) [72].

Соматостатиновите аналози са показани като средство на първи избор след неуспешна хирургична интервенция, както и за постигане на пълен или частичен биохимичен контрол в периода между прилагането на лъчелечение и достигане на максималния ефект от облъчването. Соматостатиновите аналози могат да бъдат и средство на първи избор при малка вероятност за радикално хирургично отстраняване на аденома (напр. при големи екстраселарни тумори без данни за централна компресивна симптоматика) [39][43][82][89][90] или като предоперативна терапия за подобряване на тежките съпътстващи заболявания и за редукция на туморния обем с цел постигане на по-добри следоперативни резултати.

Оценка на ефективността на лечението и необходимостта от титриране на дозата се извършва едва след тримесечен прием на медикамента в една и съща дозировка.

Обобщени резултати от проучвания с повече от 10 пациенти и продължителност на лечение поне 12 месеца, при лечение с Octreotide LAR и Lanreotide ATG, показват редуциране на P_X на по-малко от 2.5 нг/мл, при 37-85% от пациентите, нормализиране на IGF-1 при 34-75% и редукция в туморния обем с повече от 20% от изходния размер при 9-88% [9][10][14][15][30][33][34][36][42][43][47][56][67][78][80][90][100][434]. Установява се по-добър биохимичен контрол на заболяването след първата година [33][42][43][82] и при по-високи дозировки [40][57]. Смята се, че Octreotide LAR и Lanreotide ATG имат сходна ефективност по отношение на симптомите и биохимичния контрол при пациенти с акромегалия [94]. Редица проучвания показват, че контролът на заболяването се подобрява при титриране на дозата след незадоволителен ефект от стартовия режим на приложение, както при Octreotide LAR, така и при Lanreotide ATG [11][28][29][36][37][40][42][57][78][88][104].

Наличието на пациенти, които не са подходящи за оперативно лечение или са с малка вероятност за добър резултат, предизвиква интерес към възможността за употреба на СА като първоетапно и самостоятелно лечение. Нормализиране на P_X и IGF-1 се наблюдава между 25-78.6% от случаите, а редукция в размера на аденома с

повече от 20% при 22-100% от пациентите [6][9][14][15][435][36][37][39][40][436][42][43][59][82][90]. Установява се, че антитуморният ефект на СА е по-силно изразен при първостепенното, спрямо адювантното лечение [20][58].

Няколко национални проучвания публикуват резултати от реалната клинична практика, които показват постигане на ремисия при 45-68.9% от пациентите, съобщавайки различни критерии за биохимичен контрол, различно съотношение между медикаментозно лечение на първи етап или адювантно и различни дозови режими [21][64][112][115].

Резултатите от строго контролирани проучвания показват по-ниска честота на достигане на ремисия с първо поколение СА – 25–45% [385][386][388][390]. Стриктният подбор на критериите за подходящи на лечение с първо поколение СА /начални нива на IGF-1, предходна операция, комплайнс на пациента/ би увеличил вероятността от постигане на добър биохимичен контрол. Въпреки това, резултатите са по-лоши от ранните проучвания [391] /62/4.

Отговорът към лечението със СА зависи от редица фактори. Количеството на рецепторите за соматостатин върху клетъчната мембрана, особено SSTR2 и SSTR5 корелират с отговора към медикаментите [52][105][118]. В генетично отношение, аденомите с Gs- α мутация са с по-голяма вероятност да отговорят на лечението [33]. От клинична гледна точка, жените във фертилна възраст или тези с перорална заместителна терапия с естрогени, както и възрастните пациенти, са с по-голяма вероятност да постигнат нормализиране на IGF-1 и редукция в размера на аденома в резултат на лечение със СА. Младите мъже постигат по-трудно контрол под действието на СА, тъй като често имат по-агресивни макроаденоми [33]. Магнито-резонансно томографски е установено, че плътно гранулиран аденом има по-голяма вероятност за добър отговор [412] /Potorac/. Значително по-ниска редукция в стойностите на IGF-1, на фона на лечение със СА, се съобщава при облъчени пациенти в регистъра на West Midlands [115].

Octreotide LAR се аплицира мускулно един път месечно. Lanreotide autogel се аплицира подкожно, също един път месечно. Ефектите на двата медикамента са сходни [388][389]. Изборът на медикамент зависи от наличността на медикаментите, цената и избора на метода аплициране [392].

При недостатъчен отговор на стандартни дози СА от първо поколение е възможно използването на високи дози /Octreotide LAR – 60 мг/месечно и Lanreotide autogel – 180 мг/месечно /. Проучванията показват по-добър биохимичен контрол при

такива дози [393][394]. Предстои допълнително уточняване на ползите и негативните ефекти от такива дози. Подборът на пациенти, подходящи за такъв подход, трябва да бъде строго индивидуализиран.

Pasireotide е соматостатинов аналог от втора генерация, с висок афинитет към четири от петте подтипа на соматостатиновите рецептори, включително подтип 2 и 5 [25]. След като е демонстрирана ефективността на Pasireotide при акромегалия, приложен двукратно дневно подкожно [102], е разработена и дългодействаща формула за приложение веднъж месечно – Pasireotide LAR [49]. Проучванията показват значително по-висок процент на пациентите достигнали до ремисия, лекувани с Pasireotide LAR, сравнени с тези лекувани със СА от първа генерация Octreotide LAR Lanreotide ATG [35][55]. Въпреки това, достигане до нормални нива на IGF-1 се постига при около половината от пациентите [55]. Профилът на безопасност на Pasireotide LAR не се отличава значително от този на СА първа генерация, с изключение на по-голяма честота и степен на хипергликемии при Pasireotide [55]. Влошаване на въглехидратния метаболизъм се наблюдава до 70% от пациентите. Наличието на висока гликемия на гладно и/или повишен гликиран хемоглобин /HbA1c/ преди започване на лечението, са важни предиктори за изява на хипергликемия при лечение с Pasireotide LAR [395]. Всичко това определя лечението с второ поколение СА, да се прилага като второетапно средство при липса на достатъчен ефект от лечение с първо поколение СА [427].

1.3.2.2 Медикаментозно лечение – допаминови агонисти

Допаминовите агонисти са първите медикаменти за лечение на акромегалия.

През 1974 г. Chiodini и сътр. показват, че допаминът парадоксално потиска хиперсекрецията на РХ при пациенти с акромегалия [31]. По-късно се установява експресия на D2 рецептори при соматотропиноми [92][116]. Rocheville и сътр. изказват предположението, че D2 рецепторите и соматостатиновите рецептори могат да хетеродимеризират, повишавайки функционалната активност на двата агониста [106]. Най-често използваните медикаменти са Bromocriptine и Cabergoline.

Bromocriptine е въведен в клиничната практика през 70-те години. Резултатите от лечението са относително слаби, като около 10% от пациентите постигат нормализиране на нивата на РХ/IGF-1 [65].

Cabergoline е въведен в клиничната практика през 90-те години [64]. Той е по-ефективен и с по-малко странични ефекти от Bromocriptine [437]. Клиничните

проучвания, вкл. резултати от национални бази данни, дават различна ефективност на такова лечение, като до нормализиране на нивата на P_X/IGF-1 достигат от 34 до 50% от пациентите. Това лечение е най-ефективно при пациенти с изходни нива на IGF-1 не повече от 1,5 пъти над горна граница на нормата и на P_X < 2.5нг/мл [64][108][112][115]. Според консесуса от 2018 г. е възможно прилагането при нива на IGF-1 не повече от 2,5 пъти над горна граница на нормата [921].

При лечение с Cabergoline се наблюдава редукция на туморния обем, предимно при пациенти с по-високи пролактинови нива [108].

Основен страничен ефект на лечението с Cabergoline е развитето на клапни лезии. Такива са наблюдавани при лечение на болест на Паркинсон, където използваните дози са много по-високи [110][131]. Клинично значими клапни лезии не са установени при пациенти, получаващи конвенционални дози Cabergoline за лечение на пролактином [23][50][62][71][74][77][95][119][123], с изключение на проучване на Colao и сътр., които откриват хемодинамично значима умерена по степен трикуспидална регургитация [38]. Проучване на Еленкова и сътр. намира по-голяма честота на субклинични клапни фибрози при пациенти на ДА [50]. Въпреки че дозите на Cabergoline, използвани за лечение на акромегалия, са по-високи от тези използвани при пролактиноми, до момента няма данни за клинично значими клапни лезии при такива пациенти [74][81]. Горезложените данни водят до необходимост от ехокардиографско изследване на тези пациенти.

1.3.2.3 Медикаментозно лечение – рецепторен антагонист на P_X

Pegvisomant е единственият рецепторен антагонист на P_X за лечение на акромегалия. Той блокира димеризацията на рецептора за P_X, като по този начин блокира и периферните ефекти на P_X, включително продукцията на IGF-1 от черния дроб. Нивата на P_X не намаляват, поради което IGF-1 е единствен маркер за контрол при терапия с Pegvisomant [120]. При пациенти с абсолютно автономна секреция на P_X, последният не би трябвало да се повлиява от такова лечение. При пациенти с частично запазена регулация на секрецията на P_X, лечението с Pegvisomant може да доведе до повишаване на нивата на P_X и това да е един от механизмите за „феномена на изплъзването“. Това, на следващ етап, може да обоснове нуждата от измерване на нивата и на P_X при такова лечение. Pegvisomant е показан при пациенти, резистентни на лечение с блокери на секрецията на P_X. При пациенти, частично отговарящи на

лечение с блокери на секрецията на РХ, е възможно прилагането му в комбинация със СА и/или ДА [87]. В първите проучвания се съобщава, че Pegvisomant може да нормализира нивата на IGF-1 при до 90% от пациентите [387][122]. Резултатите от следващи проучвания в клинични условия показват ефективност при около 60% от пациентите [396][397]. Това най-вероятно е ефект от недостатъчна доза на медикамента, като достигането на оптималната, обикновено по-висока от използваната – доза има по-силен ефект [397]. На този етап максималната разрешена доза е 30мг/дневно, но има проучвания, при които използването на по-високи от разрешените дози {до 60мг/дневно) имат значително по-силен ефект [401]. Основен недостатък на терапията е липсата на ефект върху туморния процес, като се съобщава дори за увеличаване на обема на тумора при 3,2% [126]. Това може да отразява продължаващия растеж на аденома при липсата на специфично лечение, контролиращо директно големината на тумора или възстановяване на изходния обем на тумора при предшестващо лечение със СА. Друг страничен ефект на лечението е нарушение на чернодробната функция, което най-често е преходно [126].

1.3.2.4 Комбинирано медикаментозно лечение

Голяма част от пациентите с акромегалия са с частичен отговор към терапия със СА или ДА. При такива пациенти е показана комбинация между различните групи медикаменти - ДА, СА и РАРХ. Това предлага допълнителни възможности за достигане на биохимичен контрол на заболяването.

Комбинацията между СА и ДА има синергичен ефект върху потискането на РХ, но точният механизъм все още подлежи на изясняване [75][76][106]. Предполагаеми механизми са:

- взаимодействие между G-куплираните рецептори или димеризация на мембранно или постмембранно ниво [109];
- парадоксална хетеродимеризация [26];
- повишено интестинално транзитно време [66].

Добавянето на Cabergoline към терапията със СА подобрява отговора на РХ при пациенти без задоволителен контрол с максимални дози СА [41][66][85][86][108][113][117][128]. Нормализиране на РХ и IGF-1 се наблюдава съответно при 20-71% и 20-56% съответно. Положителен ефект от лечението се

наблюдава независимо от наличието на хиперпролактинемия и при пациенти с ниски изходни нива на IGF-1 [108]. Не е наблюдавано намаляване на ефективността на ДА с времето [54][108].

Комбинацията между СА и PАРХ е патогенетично добре обоснована. През 2001 г. се съобщава за пръв път за такава комбинация [127]. Множество проучвания съобщават за много добър ефект от прилагането на такова лечение при пациенти с предшестващ незадоволителен контрол, на фона на лечение само със СА. Нормализиране на серумния IGF-1 се наблюдава при 55.5-100% от случаите [22][51][96][97][98][121][125]. Като страничен ефект е само по-високата честота на чернодробно засягане.

Такава комбинирана терапия дава възможност за използване на по-ниски дози на Pegvisomant, спрямо монотерапията [53]. Най-вероятно това се дължи на намаляването на нивата на РХ под действие на СА и редукция в броя на рецепторите за РХ в черния дроб [77][93].

За комбинация между ДА и PАРХ има най-малко данни. Две проучвания /на Higham и сътр. и на Bernabeu и сътр./ показват, че добавянето на Cabergoline към терапия с Pegvisomant увеличава процента на пациентите, достигнали ремисия, с 26% - 33% [19][63].

1.3.2.5 Естрогени и селективни естроген рецепторни модулатори /SERMs/

Благоприятният ефект на естрогените върху симптоматиката на акромегалията и въглехидратния метаболизъм при това заболяване е известен отдавна. Естрогените и селективни естроген рецепторни модулатори, използвани самостоятелно или в комбинация със СА или Cabergoline, понижават значимо нивата на IGF-1, като нямат ефект върху нивата на РХ [428]. SERMs имат допълнителен благоприятен ефект при мъже с хипогонадизъм, увеличавайки нивата на Тестостерон [429][430]. Доказателствата за ефективността на този вид терапия са малко и използването е ограничено. Трябва да се отчита и различният ефект при двата пола.

1.3.3 Лъчелечение

Лъчелечението е отдавна утвърден в практиката метод за лечение на хипофизни тумори /вкл. акромегалия/. Най-често се прилага след неуспех на хирургичното и

мекикаментозно лечение [87]. Лъчелечението се осъществява с външен източник на радиация – „теле“.

Според вида на лъчите бива:

- С гама лъчи:
 - линеен ускорител, вкл. модифициран вариант - кибер нож
 - гама нож /източник е кобалт - 60/
- Протонен лъч – Циклотрон

Според начина на прилагане бива:

- Конвенционално – фракционирано;
- Съвременни усложнени техники:
 - хипофракционирано /приляга се рядко/
 - стереотаксична хирургия

Лъчелечението е особено ефективно за контрол на туморния растеж до 92-100% от пациентите, като по отношение на хормоналният контрол има ефективност при до 63% от пациентите [68][91]. Недостатъци на този вид терапия са високата честота на хипопитуитаризъм, невропатия на оптичния нерв, тумори в мозъка и мозъчно-съдови инциденти [68]. В тази връзка, лъчелечението е свързано с повишена смъртност [413]. Друг недостатък е бавното достигане до максимален ефект – до 10 години. При стереотаксичната хирургия, тези негативни ефекти са значително по-слабо изразени [79][415]. Последните резултати дават основание за прилагането на такова лечение на по-ранни етапи от комплексното лечение на пациентите с акромегалия [414]. Различните видове стереотаксична хирургия са със сходна ефективност [68][91].

1.3.4 Лечение на агресивни тумори

Според класификацията на туморите по СЗО от 2017 г., агресивни са туморите с малигнен потенциал, но без метастази. Те са сериозен клиничен проблем, поради значителната инвазия в околните тъкани, големият им размер, голямата честота на рецидивите, резистентността към конвенционалното лечение и високата смъртност. Възможните методи на лечение са:

- Temozolomide е алкилиращ агент с ефективност около 50% /55% за агресивните аденоми и 58% за карциномите/ при пациентите с агресивни тумори, като се съобщава за радиологично стационаране на тумора до 87,6%

[416][417][418][419]. Няма сигурен предиктор за отговор към такова лечение. Предложеният от Raverot предиктор – метилгуанин метилтрансфераза /MGMT/, като критерии за липса на отговор, не се потвърждава категорично от следващи проучвания [419].

- Други цитостатици: lomustine (CCNU), 5-FU, doxorubicin, methotrexate, cisplatin, procarbazine, cyclophosphamide и др.
- Прицелна терапия, насочена към вътреклетъчните сигнални пътища:
 - Raf/MEK/ERK и PI3K/Akt/mTOR пътя. Такива са mTOR инхибитори – everolimus
 - рецептора на съдовия ендотелен растежен фактор /VEGFR/ – тирозин киназни инхибитори – lapatanib, sunitinib, erlotinib
- Белтъчно-рецепторна радионуклеидна терапия (PPRT), използваща радионуклеиди, свързващи се с рецептори в туморните клетки, е ново перспективно направление в лечението на такива пациенти. Използваните радионуклеиди са – 111 Indium-DPTA octreotide, 177 Lutetium DOTATATE, 90 Yttrium-DOTATOC, 177 Lutetium DOTATOC.

С изключение на Temozolomide, за останалите описани методи на лечение няма достатъчно данни за ефективността и безопасността им. Очакват се бъдещи проучвания.

1.3.5 Нови методи на лечение

В различни фази на проучване са нови методи на лечение. Такива са орален SA, подкожен Octreotide / CAM 2029/, SA блокиращ и соматостатинов рецептор 4 /SST 4/ - Somatoprim /COR 005/, дългодействащ хормон рецепторен антагонист – ATL 1103, дериват на ботулина – блокира синтеза, съхранението и секрецията на PX /SXN 101742/.

Нова перспективна методика е провеждане на PET с 11C Метионин, непосредствено след нерадикална трансфеноидална аденомектомия, при липса на видим с ЯМР резидуален тумор. Методиката визуализира соматотрофна тъкан с възможност за последваща реоперация.

2 Сърдечно-съдови промени

2.1 Промени в сърцето

Промените в сърцето при акромегалия са типични за заболяването, което дава основание да се въведе понятието акромегална кардиомиопатия. Тя се характеризира с двукамерна хипертрофия, предимно на лява камера, при около 80% от пациентите и с последваща диастолна дисфункция при 44% от пациентите с активност на заболяването. [226-230]

Патогенезата на кардиомиопатията се дължи от една страна на директния ефект на излишъка на PХ и IGF-I, а от друга на индиректни механизми, включващи нарушения в липидния и въглехидратен метаболизъм, артериална хипертония и др. [235][236]

Рецептори за PХ и IGF-I, експресирани върху сърдечните миоцити, медиат директния ефект на тези хормони [237][238][239]. При животински модели, PХ и IGF-I стимулират контрактилитета и предизвикват хипертрофията на миокарда [240][241][242]. PХ стимулира и пролиферацията на кардиомиоцитите [243].

Основнен индиректен механизъм е хиперинсулинемията. Нейната роля, като важен рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания, е добре известна [165]. Задълбочаването на хиперинсулинемията, особено при изявен захарен диабет, е важен фактор, допринасящ за повишаването на сърдечно-съдовата смъртност при акромегалия [162][171]. 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 [168]. При клетъчни култури е показано, че активирането на рецепторите за IGF-I довежда до хипертрофия на сърдечните миоцити, независимо от това дали са стимулирани от инсулин или IGF-I [136].

Развитието на акромегална кардиомиопатия може условно да се раздели на три фази [229]:

- Начална фаза – тя се характеризира с лекостепенна хипертрофия на миокарда, увеличена сърдечна честота, увеличен сърдечен дебит с последващ хиперкинетичен синдром [136][164]. В тази фаза промените са обратими.

- Средна фаза – тя се характеризира със задълбочаване на хипертрофията, диастолна дисфункция, както и систолна дисфункция при натоварване [136].
- Крайна фаза – тя се характеризира с развитие на сърдечна недостатъчност /първоначално застойна/, систолна дисфункция при покой, сърдечна недостатъчност /хиподебитна/ и в крайния етап – дилатативна кардиомиопатия [134][136][155].

2.1.1 Морфологични промени

Най-честото сърдечно усложнение на акромегалията е нарастването на сърдечната маса /кардиомегалия/.

Ехокардиографски се установява увеличаване на левокамерната маса, при относително нормални размери на сърцето [134][137][144]. В този случай е налице концентрична хипертрофия на лява камера. Според някои проучвания се установява и деснокамерна хипертрофия [134][143][144]. Основен въпрос при акромегалната кардиомегалия е дали е налице истинска хипертрофия или промените в сърцето са част от общата висцеромегалия. Използвайки като критерий съотношението сърдечна маса/ телесна повърхност, при повечето пациенти с неусложнена акромегалия, се установява истинска, непропорционална кардиомегалия [137][144]. Подобни резултати са намерени и при аутопсионни изследвания. Сърдечното тегло значително надвишава очакваното за дадено телесно тегло и височина, като това се наблюдава при 90% от случаите с повече от десет годишна давност на акромегалията [157].

Различните проучвания не намират сигурна корелация между сърдечната хипертрофия и нивата на РХ и IGF-I [144][149][159]. Някои намират корелационна зависимост с давността на заболяването [144][149].

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 [144]. Съдовата резистентност и обемът на циркулиращата кръв са допълнителни фактори за камерната хипертрофия, чрез повишаване на следнатоварването 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

комплајънс на съдовете. Дори периферната съдова резистентност може да е понижена [138]. Механизмът на този съдов ефект на РХ е неизвестен.

Възможно е съдечната хипертрофия, дължаща се на акромегалия, да търпи обратно развитие при адекватно лечение на заболяването в продължение на достатъчно дълъг период от време.

Сърдечната дилатация е налице в късните стадии на сърдечното засягане при изявена сърдечна недостатъчност и е лош прогностичен белег [157].

Хистологично се установява интерстициална фиброза, повишено отлагане на колаген, лимфоцитна и моноцитна инфилтрация, зони на моноцитна некроза, увреждане на миофибрилите [245-248].

Ехокардиографски се потвърждава високата честота на миокардна фиброза[249][250]. Тези резултати не се потвърждават от проучвания използващи ЯМР. При тази методика миокардна фиброза или липсва [249], или е много рядка [250].

Увреждане на клапния апарат на сърцето се установява в около 75% от пациентите при диагностициране на заболяването [232]. Това усложнение е следствие на нарушения в екстрацелуларното пространство на клапните платна с отлагане на колаген и мукополизахариди. Увреждат се и клапните пръстени [251][252]. Засегнати са предимно митралната и аортна клапи, с изява на инсуфициенция [232][253][254]. Най-честото усложнение е инсуфициенция на аортната клапа, която е по-изявена при пациенти със значима левокамерна хипертрофия (увеличен диаметър на аортния клапен пръстен) [157][255][256][257].

Няма консенсус за честотата, вида и тежестта на засягане на коронарните артерии. На аутопсионен материал се намира най-често засягане на малките интрамурални съдове – до 22% [157], докато големите коронарни артерии са обикновено нормални, дори разширени. При болни с акромегалия не се установява повишена честота на миокардния инфаркт и стенокардията.

2.1.2 Функционални промени

При болните с акромегалия е установена увеличена честота на камерните аритмии, чрез Holter мониториране и стрес ЕКГ [156]. Аритмии се изявяват при 90% от пациентите с активност на заболяването [258][259]. Причини за това усложнение са интерстициалната фиброза, увредата на фибромиоцитите, сърдечната хипертрофия, водещи до анатомични промени в кардиомиоцитите с последващи функционални

нарушения [231][258]. Описани са различни видове аритмии. Чрез 24-часово Holter мониториране и сърдечен ЯМР, се установяват [259]:

- Камерни аритмии – изолирани при 71% от пациентите, групирани при 21%;
- Надкамерни аритмии – изолирани при 89%, групирани при 39%;
- Краткотрайна камерна тахикардия – при 11%;
- Краткотрайна надкамерна тахикардия – при 46%;

Повечето данни показват, че честотата на камерните аритмии е в зависимост от продължителността на заболяването, а не от нивото на РХ [147]. Прогнозата на пациентите с аритмии обаче, се определя основно от сърдечната им функция. Нарушената сърдечна функция е една от най-важните причини за лошата прогноза на тези пациенти [159][171].

При акромегалия се установява особена ритъмна аномалия – нарушена левокамерна синхронизация. Тя се изразява в неедновременна върхова контракция на различните сегменти на миокарда. Това нарушение не винаги е пряко свързано с останалите морфологични и функционални промени в миокарда, което дава основание да се предполага директен ефект на излишъка на РХ и IGF-I върху синхронизацията на контрактилитета [260].

При болните с акромегалия, ехокардиографски се установява нарушена диастолна функция дори при покой [137][144]. Доплеров ехокардиограф показва, че ключовият дефект е нарушеното диастолно пълнене, както на лявата, така и на дясната камера [144]. Най-често използваните показатели за диастолна дисфункция са понижено съотношение на ранен към късен пик на трансвалвуларния кръвток /E/A/, като за лява камера е трансмитрален, а за дясна – транстрикуспидален; удължено време на децелерация /DTE/; удължено време на изоволуметрична релаксация /IVRT/ [136][155].

Показателите на систолната функция не са променени при покой [143][144]. Установява се, че при усилие, систолната функция показва нарушена реакция в сравнение със здрави контроли. ФИ при здрави контроли се повишава, докато при болни от акромегалия остава непроменена [143]. Данните показват, че при много пациенти с неусложнена акромегалия е налице и систолна дисфункция при усилие.

При персистиране на заболяването /нелекувани болни или такива без достатъчен ефект от лечението/, сърдечната функция се влошава до степен на застойна сърдечна недостатъчност. При около 10% от пациентите се установява сърдечна недостатъчност /предимно застойна/. Такава се изявява при последния стадии на акромегалната кардиомиопатия, най-вече при нелекувани или лошо контролирани пациенти [227][228]. На следващ етап се влошава систолната функция при покой. В последния стадий намалява и сърдечният дебит [138]. Въпреки че систолната дисфункция е много рядка, честотата и при пациенти с акромегалия е значително по-висока от тази при контролните групи [261].

Възможно е сърдечната функция да се подобрява, при адекватно лечение на заболяването, с изключение на случаите с изявена сърдечна недостатъчност. Тези благоприятни промени са паралелни с промените в сърдечната морфология /най-силно изявени по отношение на хипертрофията/.

2.1.3 Хемодинамични промени

Допуска се, че хемодинамичните промени, в резултат на хиперсоматотропизма, се дължат на задебеляване на сърдечната стена, промени в контрактилитета /от повишен до понижен/, променена /повишена или понижена/ съдова резистентност и повишен плазмен обем.

2.2 Промени в съдовете

Излишъкът на РХ и IGF-I води до промени в съдовете. Тези промени имат по-малка роля в повишения сърдечно-съдов риск при акромегалия.

Във физиологични нива IGF-I има съдоразширяващ и протективен ефект върху съдовата стена, чрез индуциране на отделянето на азотен оксид [142] и синтеза на еластина [145]. Освен това е доказано, че IGF-1 взаимодейства с натриевите канали на съдовите гладкомускулни клетки [148], като предпазва тези клетки от апоптоза [135].

Сврхсекрецията на РХ и IGF-I, обаче води до разрастване на колаген в ендотела на съдовете, увеличаване на размерите на гладкомускулните клетки, с последващо задебеляване на съдовата стена и ендотелна дисфункция [166]. Тези промени довеждат до повишена съдова резистентност и това е най-вероятната причина за доминиране на повишеното диастолично артериално налягане, спрямо систолното. Други проучвания показват понижена съдова резистентност при акромегалия [148].

Най-честата увреда при акромегалия е ендотелната дисфункция. В животински модели е описана пряката връзка между високите нива на P_X и IGF-I, повишения оксидативен стрес и ендотелната дисфункция [262]. При пациенти с акромегалия се установява намаление на азотния оксид, повишен оксидативен стрес, повишен endothelin – 1, който е маркер за ендотелна дисфункция [263][264][265]. Наличието на ендотелна дисфункция се доказва и от понижена дилатация на брахиалната артерия, под въздействие на кръвния ток [266].

Атеросклерозата е пряко следствие на ендотелната дисфункция и повишения оксидативен стрес. При акромегалия резултатите са противоречиви. Някои проучвания показват увеличено съотношение интима/медиа на каротидната артерия при пациенти спрямо контролни групи [270][271][272], докато други не намират значителна разлика, включително на коронарните артерии [273][274][275]. Вероятността от атеросклероза се увеличава при наличие на други рискови фактори, срещащи се по-често при акромегалия-инсулинова резистентност, дислипидемия, сънна апнея.

Чрез биопсия се установява хипертрофично ремоделиране на подкожните кръвоносни съдове на седалището при пациенти с акромегалия [267]. Аортата е с намален еластичитет и повишена ригидност [268]. Нарушения има и в периферната микроциркулация, като е намален броят и дължината на капилярите, а наличните капиляри са с повече извивки [269].

2.3 Артериална хипертония

Артериалната хипертония е второто по честота сърдечно-съдово усложнение, при акромегалия, след кардиомегалията. Тя е важен фактор, водещ до повишена сърдечно-съдова смъртност при това заболяване. Много проучвания показват високата честота на АХ при акромегалия [144][157][159]. Повечето данни се базират на мануално измерване на АН. Когато АН е измервано с холтер мониториране, резултатите не са така категорични. При мануално измерване честотата на артериалната хипертония достига до 42.5%, а при холтер мониторирането тя е два до три пъти по-ниска и се доближава до тази на общата популация / 17,5% [160]. Тези разнопосочни резултати поставят необходимостта от системни проучвания за реалната честота на АХ при болни с акромегалия.

Диастолното артериално налягане, при болни с акромегалия и артериална хипертония, е по-високо спрямо болни с есенциална хипертония [170]. При болните с

акромегалия е налице по-ниска честота на фамилна обремененост с артериална хипертония [170].

В генезата на АХ при акромегалия участват много фактори. Ролята на някои от тях за повишеното артериално налягане е безспорна, докато на други не е така добре изяснена.

Хиперсоматотропизмът води до увеличен сърдечен дебит, следствие на хиперкинетизъм на лява камера [158]. Показателите на систолната функция не говорят категорично за повишение на ФИ, а по-скоро за недостатъчно повишаване на ФИ след натоварване [143].

Отдавна е известно, че при болни с акромегалия има повишено задържане на Na^+ и Cl^- на нивото на дисталните бъбречни тубули [144]. Тези ефекти на РХ и IGF-I се медираат от специфични рецептори в бъбреците [139]. Проучване на Kamenicky и сътр. показва, че активирането на натриевия транспорт от РХ и/или IGF-I се осъществява чрез натриев канал на епителните клетки (ENaC) в дисталните и събирателни тубули на нефрона [405]. Не е ясно дали активирането на този транспорт е ефект само на РХ, само на IGF-I или едновременно и на двата хормона. Други фактори, които допринасят за задържането на соли и вода, са намалените нива на атриалния натриуретичен пептид [150][154] и мозъчния натриуретичен пептид [154], като резултатите от различните проучвания не са еднозначни.

Задържането на Na^+ при акромегалия се осъществява и в стомашно-чревния тракт, чрез натриевия канал на епителните клетки (ENaC), намиращи се в червата, по същия механизъм, описан от Kamenicky и сътр., в бъбреците [405].

Възможно е ендотелната дисфункция [166] да води до повишена съдова резистентност и това да е причина за доминиране на повишеното диастолично артериално налягане, спрямо систолното. Не всички проучвания показват повишена съдова резистентност при акромегалия [138]. Не е изключено в различните фази на заболяването да се променя и съдовата резистентност /от понижена в началните фази към повишена в по-късните/.

Данните за ролята на ренин-ангиотензин-алдостероновата система /РААС/, в патогенезата на хипертонията при акромегалия, са противоречиви [150][161]. Прилагането на РХ в експериментални модели води до увеличаване на нивото на ренина [150][161]. Допуска се, че този ефект на РХ се дължи от една страна на хиперкатехоламинемията [141], а от друга е отговор на повишеното ниво на ангиотензиногена [150]. Хиперренинемията е последвана от повишаване на

ангиотензин II, който има директен натрийзадържащ ефект върху проксималните бъбречни тубули [147]. Повечето автори не установяват повишаване на нивото на алдостерона. Нещо повече, при акромегалия се установява потискане на РААС [156], най-вероятно поради продължителното задържане на натрий и вода с последваща хиперволемия.

Нивото на ренина при акромегалия е резултат от 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 [175][181]. За хиперволемията и потискането на ренина, допринася още намалението на атриалния и мозъчен натриуретични пептиди [180][182], както и натрийзадържащия ефект на ангиотензин II на нивото на проксималните бъбречни тубули [179]. От друга страна, хиперкатехоламинемията и увеличеният ангиотензиноген водят до повишаване на ренина [177][188]. Редица клинични данни показват потискане на РААС при болни с акромегалия [183].

Проучванията не показват съществени промени на нивото на алдостерона при акромегалия [172], но това ниво може да се тълкува като високо спрямо хиперволемията при това заболяване и тенденцията за потиснат ренин. В полза на това е високото съотношение алдостерон/ренин [172] – констелация близка до тази при първичен алдостеронизъм. Експериментални данни показват присъствието на рецептори за РХ в надбъбречната кора при хора [176][186], 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.

Наличието на генен полиморфизъм на алелите, отговорни за синтеза на компонентите на РААС, се съчетава със значително по-висока честота на АХ при пациенти с акромегалия. Около 73% от пациентите с акромегалия и CYP11B2-344T/C генен полиморфизъм имат АХ [163]. Това също говори за участие на РААС в патогенезата на АХ при акромегалия.

Повишението на нивата на катехоламините, както и променената циркадианна активност на симпатиковата нервна система при хиперсоматотропизъм, вероятно също вземат участие в генезата на АХ [141]. При пациенти с акромегалия е установено наличие на ендогенен дигоксиноподобен фактор [167], който е възможно да допринася за повишаване на АН.

Доказаният хиперинсулинизъм, следствие на инсулинова резистентност [162], съучаства в генезата на АХ.

Не е изяснена ролята на други хуморални фактори, участващи в регулацията на артериалното налягане, като простагландин Е2 (PGE2), при акромегалия. 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. Последните ефекти не са еднозначни – в медулата превалява вазодилатацията, а в кортекса – вазоконстрикцията [174]. При хипертензивни акромегалици са установени по-ниски нива на PGE2, спрямо здрави контролни групи [192]. Възможно е супресията на вазодилаторния и натриуретичен ефект на PGE2 да е един от патогенетичните механизми на АХ при акромегалия.

Съдовият ендотелен растежен фактор (VEGF) играе важна роля в ангиогенезата при физиологични и патологични състояния, чрез ефектите му върху съдовия ендотел и съдовия пермеабилитет [184]. VEGF може да е фактор, съучастващ както в патогенезата на хипертонията, така и в повишената туморогенеза при това заболяване. 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) [178][191]. При артериална хипертония е наблюдавано повишаване на VEGF [173], 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 [173][184][189]. Някои проучвания не намират разлика в нивата на VEGF при болни с акромегалия, сравнени със здрави контролни групи [189]. Други показват повишаване на нивата на VEGF и по-точно подклас VEGF-D при акромегалия [190], като тези промени могат да участват в патогенезата на артериалната хипертония, както и на съдовите увреди при акромегалия.

Овладеяването на хиперсоматотропизма, според много проучвания, води до понижаване на стойностите на артериалното налягане [133]. Такова се наблюдава след успешно хирургично лечение [233], контролирана акромегалия на фона на СА [279], PAX [284]. Изводите не са категорични, защото не винаги се установява корелационна зависимост между стойностите на АН и нивата на РХ [133].

2.4 Ефект на биохимичния контрол на акромегалията и давността на заболяването върху сърдечно-съдовите промени.

Контролът на акромегалията е от съществено значение за развитието на сърдечно-съдовите промени.

Адекватното лечение, включващо различните видове терапии /хирургично, медикаментозно, лъчелечение, подобрява морфологичните и функционални сърдечни нарушения, както и съдовата увреда [227][228][229][276][277]. Докладвано е за такъв ефект, както и за подобрене на артериалната хипертония след успешна хирургична интервенция [233][278]. За подобен ефект се съобщава и при лечение със СА, с добър биохимичен контрол [234][279-283]. Нормализирането на IGF-I, при лечение с PАРХ, също значително подобрява описаните промени [284-287]. Комбинираното лечение /СА и PАРХ/също води до обратно развитие на сърдечно-съдовите промени [288].

В потвърждение на значимостта на биохимичния контрол са данните за пациенти с неконтролирана акромегалия, при които кардиологичните показатели се влошават [283]. Обратното развитие на сърдечните промени зависи не само от хормоналния контрол, а и от възрастта, давността на акромегалията и коморбидитета [233][234][275].

Изводите не са съвсем категорични, защото при различните проучвания се съобщава за липса на ефект на добрия биохимичен контрол върху всички сърдечно-съдови показатели – левокамерна хипертрофия [233]; сърдечната функция, особено при натоварване [234]; съдовата ендотелна дисфункция [277]. 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 [234].

Давността на акромегалията има ключова роля в сърдечно-съдовите промени. Много проучвания намират връзка между давността и кардиомегалията [261], диастолната и систолна дисфункции [261], честотата на артериална хипертония [261], нарушенията в клапния апарат, аритмиите [142][253][254].

Тези факти потвърждават важността от ранна диагностика и адекватно лечение на акромегалията.

3 Промени в щитовидната жлеза

3.1 Морфологични промени

Ролята на хиперсоматотропизма върху струмигенезата е известна [306], като основна роля играе IGF-I. В струмигенезата е възможно да съучаства и директен ефект на PХ [404].

3.1.1 Обем на щитовидната жлеза

Ролята на IGF-I в увеличаването на обема на щитовидната жлеза, при пациенти с акромегалия, се потвърждава от много автори [294][308][310]. Съобщава се за честота на струмите до 92% [356][365]. Продължителната стимулация на тиреоцитите от PХ и IGF-I причинява увеличаване на тиреоидния обем [290]. При животински модели също се установява такава връзка [309]. Връзка между нивата на IGF-I и тиреоидния обем се установява и при проучвания на здрави лица. В проучване, включващо 480 здрави деца, Brzozowska et al. установяват корелация между размера на щитовидната жлеза и нивата на IGF-I [311]. В проучване, включващо 3 662 здрави лица, Völzke et al. намират, че нивата на IGF-I корелират с наличието на струми [312]. При пациенти с акромегалия, по-високите нива на IGF-I се асоциират с по-голям обем на щитовидната жлеза [294][308][309][310]. Някои проучвания намират корелация между обема на щитовидната жлеза и нивата на PХ и IGF-I [349][365]. Други проучвания не намират зависимост между обема на щитовидната жлеза и нивата на IGF-I и PХ [291][292]. Някои изследвания показват намаляване на тиреоидния обем с до 25% при нормализиране на нивата на IGF-I след адекватно хирургично лечение на акромегалията или на фона медикаментозно лечение със соматостатинови аналози [293][294][310][349][365]. Трябва да се отчита и самостоятелния ефект на соматостатиновите аналози върху тиреоидната тъкан, поради наличието на соматостатинови рецептори в нея [294][337][338]. Някои учени установяват зависимост между обема на щитовидната жлеза и давността на акромегалията [294][307].

Известна е ролята на TSH в струмигенезата. TSH повишава ефекта на IGF-I върху тиреоцитите, което се потвърждава от проучване, използващо клетъчни линии [313]. Това се потвърждава и от малкия обем на щитовидната жлеза при

хипопитуитарни пациенти, въпреки заместителната терапия с PX [314]. Връзката между обема на щитовината жлеза при акромегалия и нивата на TSH не са категорични, защото в някои проучвания не се установява такава зависимост [352][366]. 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 [294][310][314].

3.1.2 Васкуларизация на щитовидната жлеза

IGF-I участва в регулацията на ангиогенезата и продукцията на VEGF. IGF-I стимулира белтъчния синтез на VEGF в клетъчни линии от дебелочревен карцином [333], както и в клетъчни линии от ендометриален аденокарцином [336]. IGF-I сигналния път участва в патогенезата на образуването на аберантна глиобластома, свързана с допълнителна ангиогенеза [335]. При акромегалия, най-вероятно, васкуларизацията на щитовидната жлеза е увеличена. Такива резултати, показва Bogazzi et al., използвайки цветен Doppler. В настоящото проучване, васкуларизацията на щитовидната жлеза е увеличена при пациенти с активна акромегалия спрямо такива, достигнали ремисия на фона на лечение със соматостатинови аналози [334]. Нормализирането на тиреоидния кръвоток, при пациенти с акромегалия, може да се използва като допълнителен критерий за достигане на ремисия [334].

3.1.3 Нодозна струма

Акромегалията се асоциира с повишен риск от туморогенеза [339][340][341]. Болните с активна акромегалия имат до четири пъти по-висок риск от неоплазия. Нодозните струми са най-честата тиреоидна патология [147][152][156][161]. Особеност е, че честотата при двата пола е приблизително еднаква, за разлика от общата популация, където значително превалява тази при женския пол [353][363]. Това най-вероятно е ефект на ексцеса на IGF-I, медиран от рецепторите за IGF-I, експресирани върху тиреоцитите. От една страна, IGF-I е увеличен от увеличената му чернодробна продукция, а от друга – от директното му производство /интратиреоидно/ под влияние на ексцеса на PX [153][364]. Друг възможен механизъм е индиректен ефект на PX и IGF-I, индуцирайки тиреоидна клетъчна пролиферация чрез потенциране на ефекта на ТСХ [356]. В генезата на нодозните струми е възможно да съучаства и директен

ефект на PX [404]. Докладва се за честота на нодозните струми между 39% и 65% [352][356]. В системен обзор Wolinski и сътр. съобщават за средно 3,6 пъти по-голяма вероятност от развитие на нодозна струма при пациенти с акромегалия, спрямо контролни групи /здрави и с други хипофизни заболявания [367]. Някои автори намират връзка между честотата на нодозните струми и продължителността на заболяването [365].

3.1.4 Карциноми на щитовидната жлеза

Тиреоидният карцином е с честота около 3-7% от пациентите с акромегалия [293][297][347][348][137][138][142][147][163-167], като най-чест е папиларният диференциран карцином. Rogozinski и сътр. съобщават за 11% честота на този вид карцином, при група от 34 пациента, доказани с тънкоиглена аспирационна биопсия и потвърдени хистопатологично [156]. IGF-I стимулира пролиферацията на раковите клетки, ангиогенезата на тумора и метастазирането му [342][343][344][345][346]. В системен анализ, Wolinski и сътр. съобщават за 3,2% усреднена честота на тиреоидния карцином при акромегалия, спрямо 0,3% при контролни групи, както и 7,9 пъти по-голяма вероятност от развитие на тиреоиден карцином при акромегалия, спрямо контролните групи [367]. Съобщава се и за по-голяма честота на мултифокалния тиреоиден карцином [369]. По-новите проучвания докладват за по-висока честота на тиреоидния карцином при акромегалия [368][370][372], спрямо по-старите [353][373][374]. Такава тенденция се наблюдава и в общата популация [375]. Възможно обяснение за много високата честота на тиреоидния карцином е и щателното проследяване на тези пациенти и насочено диагностично търсене с установяване на микрокарциноми /с размери под 10мм [368][371], които са с много нисък риск [376].

3.2 Функционални промени

Синтеза и секрецията на TSH се регулира основно от TRH /стимулиращ ефект/ и от отрицателната обратна връзка с периферните тиреоидни хормони /T3 и T4/. В регулацията участват и много други фактори – PX, IGF-I, допамин, соматостатин, лептин и др. [318][319].

Секрецията на TSH, при акромегалия, е потисната по различни механизми. Налице е обратна корелация на секрецията на PX и тази на TSH, като е намалена както

базалната 24-часова секреция на TSH, така и пулсативната /по-нисък пик/, при запазена честота на пиковите [320]. Един от механизмите е повишената конверсия на T3 към T4 в тиреотрофите [330].

Друг механизъм е свързан с лептина, който е понижен при акромегалия. Лептинът стимулира секрецията на TSH по различни, не напълно изяснени механизми. Основният му ефект е върху секрецията на TRH, директно и индиректно /чрез невроните в паравентрикуларното и аркуатното ядро на хипоталамуса [323-329].

Допаминът, който компенсаторно е увеличен при акромегалия, чрез D2 рецепторите в тиреотрофите, също потиска пиковите на секрецията на TSH. От друга страна, той има стимулиращ ефект по отношение на TRH /чрез невроните на паравентрикуларното ядро на хипоталамуса [321]. Въпреки това, в най-голяма степен превалира супресията.

Соматостатинът, който също е компенсаторно увеличен при акромегалия, потиска секрецията на TSH чрез активиране на SSTR2 и SSTR5 в тиреотрофите [322].

Понижението на TSH, при акромегалия, се компенсира от повишена биологична активност на TSH. Това се осъществява чрез активиране на посттранслационните процеси в тиреоцитите и чрез автономната симпатикова нервна система [320][332]. На периферно ниво е повишена активността на дейодиназата, което води до повишаване на T3 и намаляване на обратния T3, но в границите на нормата [350]. Този ефект е преходен до овладяване на хиперсоматотропизма [351]. Като резултат, нивата на периферните тиреоидни хормони не са значимо променени [293][331].

3.2.1 Хипотиреоидизъм

Най-честата тиреоидна дисфункция е хипотиреоидизмът – около 25% [291]. Особеното е, че при първичния хипотиреоидизъм е по-голяма честотата на постоперативния, поради голямата честота на нодозните струми с последваща резекция на щитовидната жлеза. Честотата на аутоимунно обусловения хипотиреоидизъм не се различава от тази на останалата популация, поради сходната честота на аутоимунни тиреоидни заболявания при пациентите с акромегалия и останалата популация [425][426]. В проучването си Manavela M и сътр. показват, че по-голяма честота на аутоимунни тиреоидни заболявания при пациенти с акромегалия, спрямо контролна група [424].

Друга особеност е и голямата честота на вторичния хипотиреоидизъм, като проява на компресивна симптоматика от аденома на хипофизата или ятрогенен /следствие на оперативно лечение на основното заболяване или лъчелечение/. В проучване на Carvalho и сътр. се съобщава за 4,4% честота на ятрогенния вторичен хипотиреоидизъм, при пациенти с акромегалия, след трансфеноидална аденомектомия [360]. Съобщава се за значителна разлика на честотата на ятрогенния вторичен хипотиреоидизъм при използване на различни техники на операция. По-ниска е честотата при микроскопска техника, спрямо ендоскопска [361]. Трябва да се отчете и възможността за възстановяване на хипофизната функция /преходност на промените/, като се съобщава за честота на възстановяване до 33% от пациентите с доказан постоперативен хипопитуитаризъм [362].

3.2.2 Хипертиреоидизъм

Честотата на хипертиреоидизма, при болните с акромегалия, е между 3,6 и 26% [296][315]. Тя е за сметка предимно на автономна хиперсекреция при нодозна трансформация, докато честотата на автоимунно обусловения хипертиреоидизъм не е променена. Най-често използваният метод за доказване на автономна хиперсекреция е сцинтиграфия с Tc99 [289][353]. Много проучвания потвърждават високата честота на автономна тиреоидна хиперсекреция, особено в групите с нодозна трансформация /при тези групи над 20% [352-356] . В потвърждение на това е проучването на Gasperì и сътр., което установява голяма разлика на честотата на автономна хиперсекреция при групата с нодозна струма (14,3%), спрямо групата с дифузна струма (1,3%) [353]. Проучването на Wuster и сътр. съобщава за екстремно висока честота на автономна хиперсекреция – 31,4%, при нодозните струми, спрямо 10,7% при дифузните [352]. Значението на хипертиреоидизма, при акромегалия, е много голямо, поради допълнителното увеличаване на сърдечно-съдовия риск, вкл. при субклиничния хипертиреоидизъм [316][317].

3.2.3 Ефект на лечението на акромегалията върху тиреоидната функция

Ефектът на оперативното лечение върху тиреоидната функция е коментиран в предходните подглави.

Медикаментозното лечение със СА оказва ефект върху хипофизата и на периферно ниво /щитовидна жлеза/. На ниво хипофиза СА инхибират пролиферацията на тиреотрофите [357] и секрецията на TSH [358]. Този ефект се потвърждава от установените по-ниски нива на TSH след едномесечно лечение със СА, но резултатите не са категорични, защото на шести месец нивата на TSH се нормализират [351]. На ниво щитовидна жлеза СА имат директно действие, чрез експресирани соматостатинови рецептори върху тиреоцитите [359]. Няма данни за директен ефект върху тиреоидната функция при лечение с PАРХ.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

1 Цел на проучването

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.

2 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, P_gE₂, 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 са четири проспективни крос-секционни проучвания, три от които със сравнителен характер, тип „случай-контрола“. Три от проучванията са одобрени от Комисия по етика на УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“, а едно Комисия по етика към Медицински Университет – София, в рамките на спечелен грант. Всички процедури и манипулации, свързани с проучването, са извършени след подписано специално информирано съгласие от всички участници в проучването (пациенти и здрави лица).

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. \pm 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. \pm 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. \pm 13,66 г.
- 20 болни с неактивна акромегалия, 5 мъже и 15 жени на средна възраст 52,35 г. \pm 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. \pm 10,42 г.
- 20 контролни индивиди с есенциална хипертония – 8 мъже и 12 жени на средна възраст 52.6г. \pm 5,39г.

1.2 Промени на някои хуморални фактори /АР, Алдостерон, P_gE₂, 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 акромегалия, 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 P_gE₂ 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 \pm 5,4 см и 178,7 см \pm 4,8 см, съответно ($p=0.295$); средното тегло е 87,8 кг \pm 12,1 кг и 88,2 кг \pm 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. \pm 14 г. и 53,3 г. \pm 13,3 г., ($p=0.985$); средният ръст е 175,6 см \pm 8,7 см и 178,5 см \pm 6,2 см, съответно ($p=0.340$); средното тегло е 93,1 кг \pm 18,8 кг и 92,1 \pm 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. \pm 13 г. и 48,1 г. \pm 12,9 г., ($p=0.776$); средният ръст е 180,3 см \pm 12,3 см и 184,7 \pm 8.4 см, съответно ($p=0.049$); средното тегло е 97,6 кг \pm 24,4 кг и 94,1 кг \pm 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. \pm 14,4 г. и 49,7 г. \pm 14,2 г., ($p=0.895$); средният ръст е 179,1 см \pm 10,6 см и 181,1 см \pm 6,2 см, съответно ($p=0.156$); средното тегло е 96,1 кг \pm 17,8 кг и 100,9 кг \pm 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. \pm 13,5 г. и 45,2 г. \pm 13 г., ($p=0.418$); средният ръст е 168 см \pm 6,8 см и 166,3 см \pm 2,7 см, съответно ($p=0.917$); средното тегло е 79,1 кг \pm 17,7 кг и 75,7 кг \pm 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. \pm 6,3 г. и 57,7 г. \pm 5,5 г., ($p=0.898$); средният ръст е 161,7 см \pm 6,7 см и 162,6 см \pm 5,8 см, съответно ($p=0.719$); средното тегло е 80,1 кг \pm 13,8 кг и 78,6 кг \pm 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. \pm 12 г. и 38,1 г. \pm 10,8 г., ($p=0.812$); средният

ръст е $166,8 \text{ cm} \pm 5,8 \text{ cm}$ и $163,7 \text{ cm} \pm 7,2 \text{ cm}$, съответно ($p=0.341$); средното тегло е $71,9 \text{ kg} \pm 10,4 \text{ kg}$ и $72,1 \pm 10,8 \text{ kg}$, 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 $55,4 \text{ г.} \pm 7 \text{ г.}$ и $55,5 \text{ г.} \pm 7,1 \text{ г.}$, ($p=0.866$); средният ръст е $163,4 \text{ cm} \pm 6 \text{ cm}$ и $163,5 \text{ cm} \pm 5,2 \text{ cm}$, съответно ($p=0.729$); средното тегло е $82,2 \text{ kg} \pm 16,7 \text{ kg}$ и $74,4 \text{ kg} \pm 9,4 \text{ kg}$, 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 $50,59 \text{ г.} \pm 12,48 \text{ г.}$. 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.

Дефиниране на основните понятия:

- Ремисия на акромегалията – състояние на биохимичен контрол. За първите три проучвания са използвани критериите за ремисия от 2000 г. [407]. За четвъртото проучване са използвани критериите за ремисия от 2010 г. [408]
- Активност на акромегалията – състояние, при което не са достигнати критериите за ремисия.
- Давност на акромегалията – използвани са две понятия: продължителността на заболяването от моментна изява, като началото е определено по анамнеза, снимков материал и друга медицинска документация /средно около 8 години преди диагностициране на заболяването/ и продължителността на заболяването с биохимична активност – от момента на изява, до достигане на критериите за биохимична ремисия.

2.2 Клинични методи

2.2.1 Антропометрични методи

Измерване на ръст [см] и тегло [кг]; Индекс на телесна маса (ИТМ) – изчислен по формулата: $ИТМ = \text{телесно тегло [кг]} / \text{ръст [м]}^2$. Затлъстяването е дефинирано като индекс на телесна маса (ИТМ) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, съобразно определението на СЗО. Телесната повърхност (BSA) е изчислена по формулата на Mosteller: $BSA (m^2) = (\text{Ръст(см)} \times \text{Телесно тегло (kg)})^{1/2} / 3600$

2.2.2 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 като

повишено систолно артериално налягане над 140 mm Hg и/или диастолно артериално налягане над 90 mm Hg в момента на диагностицирането, 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) трансторакална 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 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) – представени са като индекси ($X_i = X/BSA$).

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

$$\underline{LVMi (g/m^2) = (1.04 \times (IVST + LVID + PWT)^3 - (LVID)^3 - 13.6) / BSA}$$

Като критерии за хипертрофия се приемат стойности $> 136 \text{ g/m}^2$ за мъже и стойности $> 100 \text{ g/m}^2$ за жени [438].

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 децелерация на дясна камера (tric DT)[7].

2.3.3 Ехография на щитовидна жлеза

Ехографското изследване на щитовидната жлеза е извършено от един ехографист с апарат Toshiba ECCOCЕЕ, модел SSA – 340А 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 ($\pi/6 \times X \times Y \times Z$). Струмите са разделени на дифузни и нодозни. Дифузната струма е дефинирана при обем > 24,31 мл за мъже и > 18,78 мл за жени [409], 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 осъществено 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 PХ и IGF-I

Серумният PХ е измерен чрез флуороимунологичен метод, базиран на директна-сандвич техника с две моноклонални антитела, свързващи два различни епитопа на човешка молекула на PХ (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 на TSH, 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/ml, 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 /AP/ 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 /AP/ е измерен по IRMA метод, използващ сандвич техника, 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 AP<0.3 ng/ml/h или недоловими нива, е приета AP= 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 E2 /PGE2/ и Съдов Ендотелен Разтежен фактор /VEGF/

Серумен Простагландин E2 /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 – intraassay 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, триглицериди, електролити и др.

2.5 Математически модели

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

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

Телесната повърхност е изчислена по формулата на Mosteller: BSA (m²)=(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 ($X_i = X/BSA$). Левокамерната маса (LVM), представена и като индекс (LVMi), е изчислена по Penn-cube метод, съобразно формулата на Devereux:

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

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 Спирмън (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 $\alpha=0,05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р 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 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 статистически 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/.
- 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	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

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

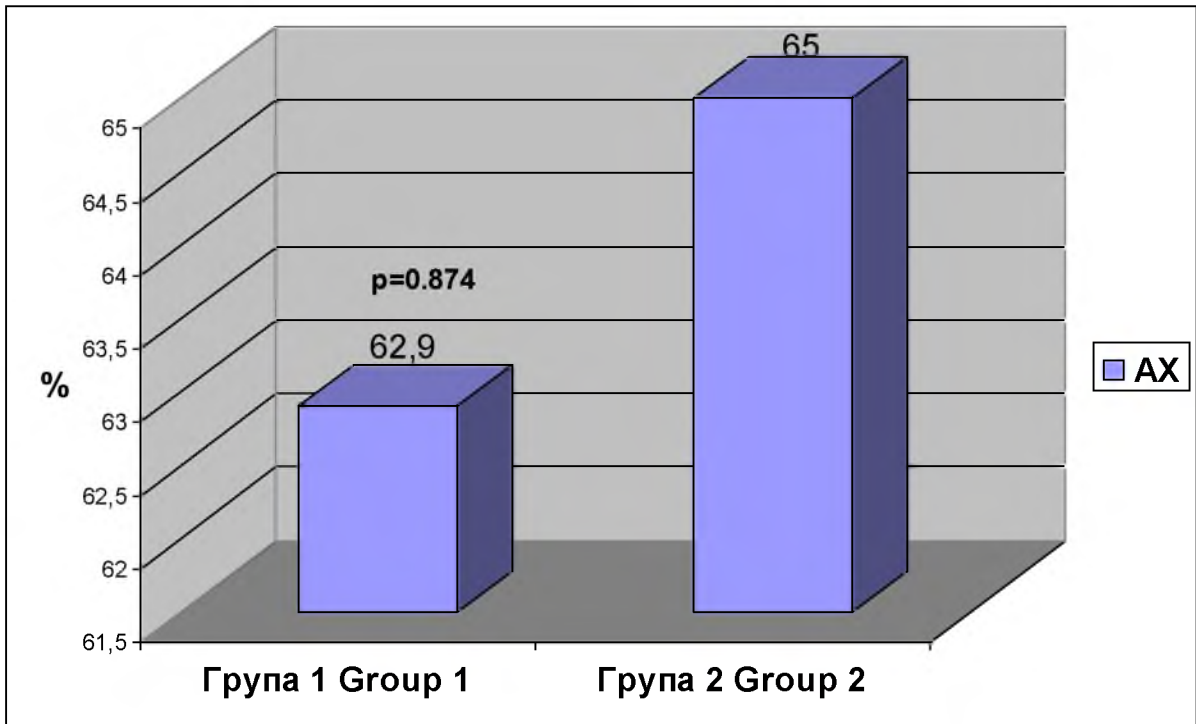
Табл. 1.2. Сравнение между пациенти с и без артериална хипертония (АХ) в групата акромегалия. Показателите са представени като брой болни (пропорции), средна ± SD или медиана [interquartile range]. м-мъже, г-години, ПРА- плазмена ренинова активност, съотношение А/Р- съотношение алдостерон/ПРА

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

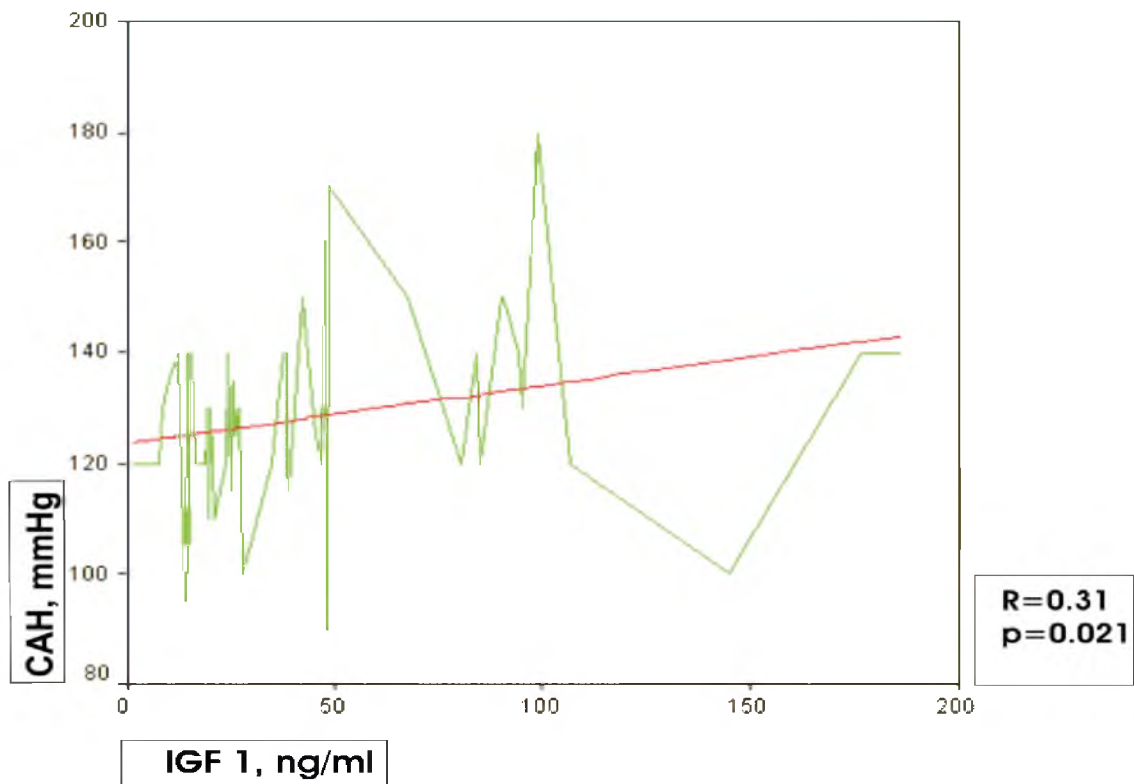
Табл. 1.3. Сравнение между пациенти с акромегалия и контроли с есенциална хипертония (ЕХ). Показателите са представени като брой болни (пропорции), средна ± SD или медиана [interquartile range].
г-години, АН- артериално налягане, ПРА- плазмена ренинова активност, съотношение А/Р- съотношение алдостерон/ПРА

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 А/Р	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 А/Р- съотношение алдостерон/ПРА



Фиг. 1.1. Честота на артериалната хипертония (AX) 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/m ²	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
PX, ng/ml	14,66 ± 12,72	2,83 ± 2,02		<0,001
Калий, mmol/l	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, PX – растежен хормон, PGE2 – простагландин E2, 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/m ²	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
PX, 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 E2, 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/m ²	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
PX, 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 E2, 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/m ²	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/l	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 E2, 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 E2, 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 показва 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 увеличението ударен обем при тази група. При групата мъже с активност без АХ се открива намаление на телесистоления 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

систолен функция, се установява значително 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

Диастолен 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 контролните 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 РХ и IGF-I

Статистически значима корелационна зависимост с нивата на РХ и IGF-I се установява само с времето на децелерация на лява камера, но само при групите без активност и без АХ (за РХ – $R = 0,491$, $p = 0,017$; 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).

Таблицы 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	31	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 контролните 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 – трансфеноидална 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
PX (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 ± 31,8	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 AX (n)		20		24

Таблица 3.3. Сравнение на групите пациенти жени по нива на PX , IGF-1 и прилагано лечение
 PX – растежен хормон; IGF-1 – инсулинородобен растежен фактор тип 1; TSA – трансфеноидална 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
pwtд	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
ivrt	126,9±27,1	105,2±9,3	0,136	118,1±24,5	116±18,1	0,719
tric e	0,4±0,1	0,6±0,1	0,004	0,5±0,1	0,6±0,1	0,041
tric a	0,3±0,1	0,6±0,1	0,001	0,3±0,1	0,6±0,1	0,000
tric dt	227,2±36,6	190,3±10,8	<0,001	269,1±39,9	253,8±42,4	0,336
TDV	108,4±41,3	127,8±29,3	0,824	106±37,4	116,8±26	0,152
TSV	37,9±20,1	54,2±12,6	0,481	31,9±12,8	28±7,2	0,428

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
102,5±24,6	118,7±22,9	0,056	118,2±29,4	120,8±20,8	0,921
0,5±0,1	0,5±0,1	0,201	0,5±0,1	0,6±0,1	0,109
0,4±0,2	0,5±0,1	0,106	0,4±0,1	0,5±0,1	0,005
210,7±69,7	223,7±47,4	0,826	221,4±54	192,9±52,6	0,062
124,7±36,2	128,7±26	0,303	112,1±26,9	128,1±25,9	0,043
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)	p	Гр. 3 (N=18)	Контр. 3 (N=18)	p	Гр. 4 (N=31)	Контр. 4 (N=31)	p
Възраст	42,3±13,5	45,2±13	0,418	57,5±6,3	57,7±5,5	0,898	37,4±12	38,1±10,8	0,812	55,4±7	55,5±7,1	0,866
Тегло	168±6,8	166,3±2,7	0,917	161,7±6,7	162,6±5,8	0,719	166,8±5,8	163,7±7,2	0,341	163,4±6	163,5±5,2	0,729
Ръст	79,1±17,7	75,7±7,3	0,835	80,1±13,8	78,6±10,4	0,403	71,9±10,4	72,1±10,8	0,579	82,2±16,7	74,4±9,4	0,063
ivstd	11,1±2,6	11,1±1,3	0,816	13,1±2,1	13,3±0,8	0,669	10,2±3,4	9,6±1,9	0,987	13,1±2,3	13,8±1	0,070
lvidd	44,4±6,5	47,2±4,4	0,243	42,7±8,3	45,4±3,5	0,175	44,7±3,4	26,7±3,4	<0,001	45,6±5,7	35,3±5,4	<0,001
pwtд	10,2±2,2	10,9±1,5	0,198	13,5±6,2	12,8±1	0,418	10,1±2,2	9,2±0,9	0,095	12,4±2,1	14,1±0,8	<0,001
ivsts	15,6±2,6	15,7±2,4	0,807	17,1±3	15,6±1,5	0,092	15,3±2,7	10,6±1,3	<0,001	17,1±2,6	19,3±1,9	0,001
lvids	31,7±9,6	29,7±2,4	0,553	26,9±5,7	26,9±5,7	1,000	27,1±3,9	38,6±4,9	<0,001	28,2±4,3	47,8±4	<0,001
pwts	19±3	18,8±2,2	0,894	19,3±3	16,5±1,7	<0,001	18,7±4,6	11,2±0,8	<0,001	19±2,9	18,3±1,5	0,220
la	34,9±6,1	34,5±3,1	0,597	38,8±5,3	36,8±3,8	0,070	35,4±6	33,5±2,7	0,589	38,2±6,4	33,7±2,7	0,001
ao	34,8±6,9	34,8±6,9	1,000	34,2±3,5	33,5±2,2	0,617	31,9±2,4	33,3±1,8	0,029	34,4±4,3	33±2	0,128
ef	67±10,9	70,5±4,7	0,803	67,8±7,5	66,8±5,4	0,238	71,1±4,1	63,3±6,3	<0,001	68,1±5,9	64,6±4,2	0,017
efs	41,1±7,9	40,3±6,8	0,328	37,9±5,3	38,3±4,8	0,415	40,5±3,2	36,9±2,5	0,001	38,6±6,8	35,6±2,7	0,048

lvm	204,3±68,1	181,7±38,5	0,407	237±77,6	228,8±30,1	0,770	178,2±78,9	111,9±35,3	0,006	252±107,1	272,1±40,6	0,025
lvm index	105,2±25,6	100,6±18,5	0,570	120,7±35,4	122,1±16,2	0,372	96,6±38,7	62,8±23,2	0,005	130±46,9	148,6±26,3	0,011
dte	231,3±49,4	217,9±39,2	0,350	255±63,9	213,8±40	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 пациенти 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 неактивни 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.

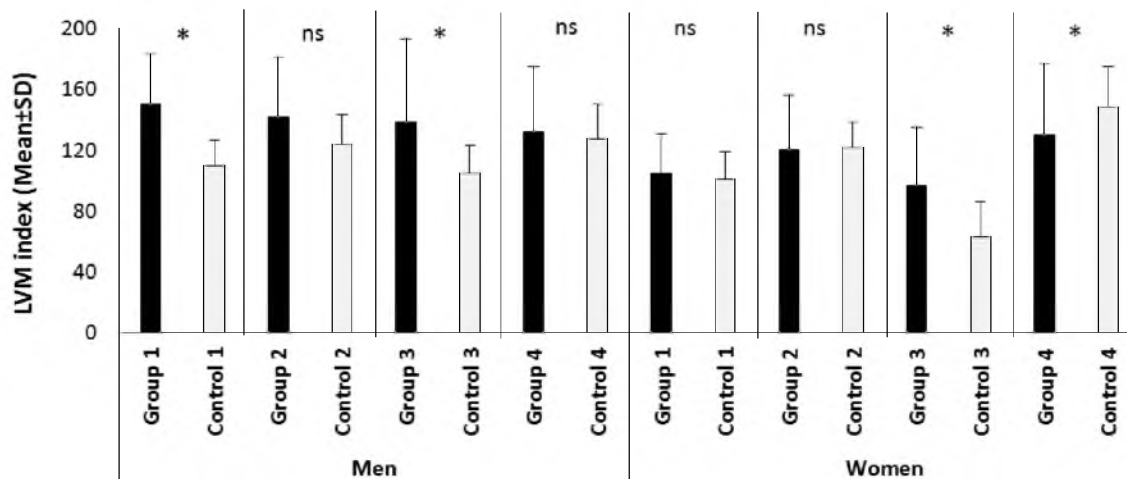
p – ниво на значимост

Фактор	IVRT(>100; ≤100)			DTE (>240; ≤240)		
	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
PX	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

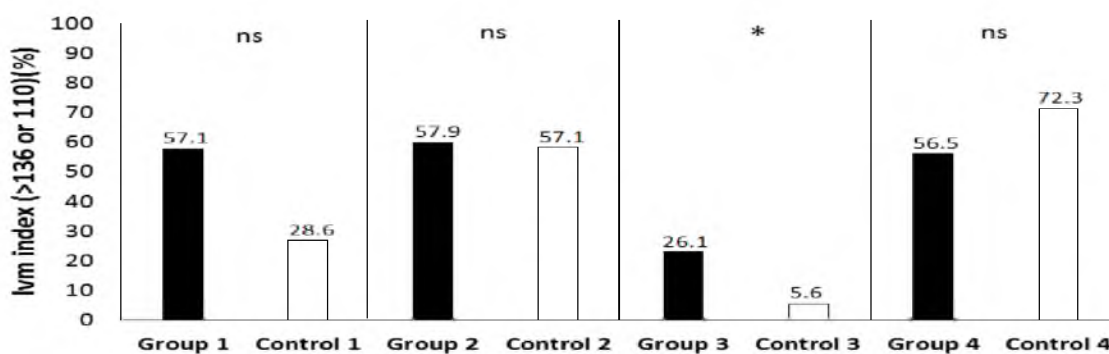
Таблица 3.10. Бинарен логистичен регресионен анализ на фактори, влияещи на IVRT и DTE

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



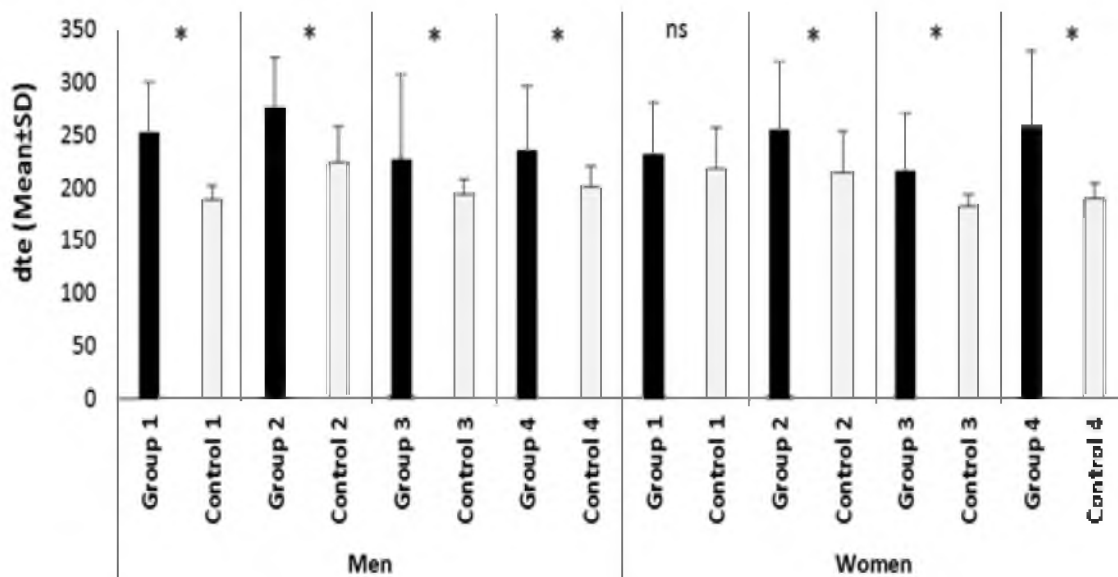
Фигура 3.2. Сравнение на LVM index между пациенти и контролни групи, използвайки „cut-off“
 ns – без сигнификантна разлика
 * - статистически значителна разлика между групите

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

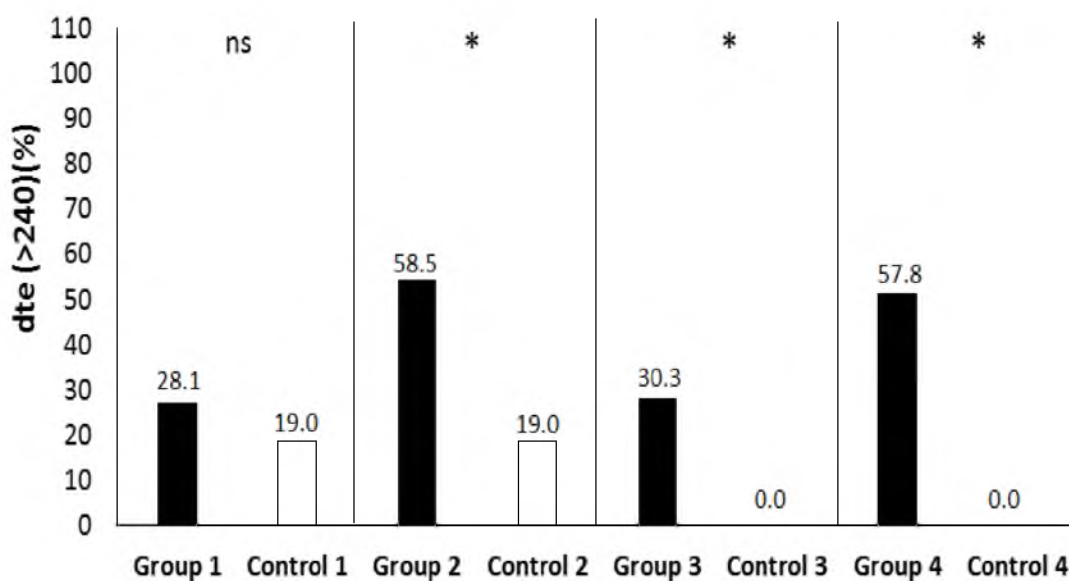
group 2 – пациенти (мъже и жени) с артериална хипертония без активност на акромегалията, n=42; control 2 – n=38;

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 хипотиреоидизъм е установен при 7 пациенти /4,8%/

Характеристики	стойност
Пациенти	
Пол*	
Жени	90 (61,6)
Мъже	56 (38,4)
Възраст (год)	50,3±12,4 (21-78)
ИТМ (kg/m ²)	29,6±5,2 (20-45)
Давност на акромегалията (тод)	16,7±7,5 (8-38)
Предшестваща операция на щитовидна жлеза*	
Не	130 (89)
Да	16 (11)
Тиреоидна дисфункция*	
Първичен хипотиреоидизам	20 (13,7)
Вторичен хипотиреоидизъм	22 (15,1)
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 хипертиреозидизъм.

Съотношението на честотата на тиреоидна дисфункция 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 хипотиреозидизъм, 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 – трансфеноидална 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 щитовидната жлеза при пациентите без предшестваща операция на щитовидната жлеза

Забележка: данните са средни стойности \pm 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

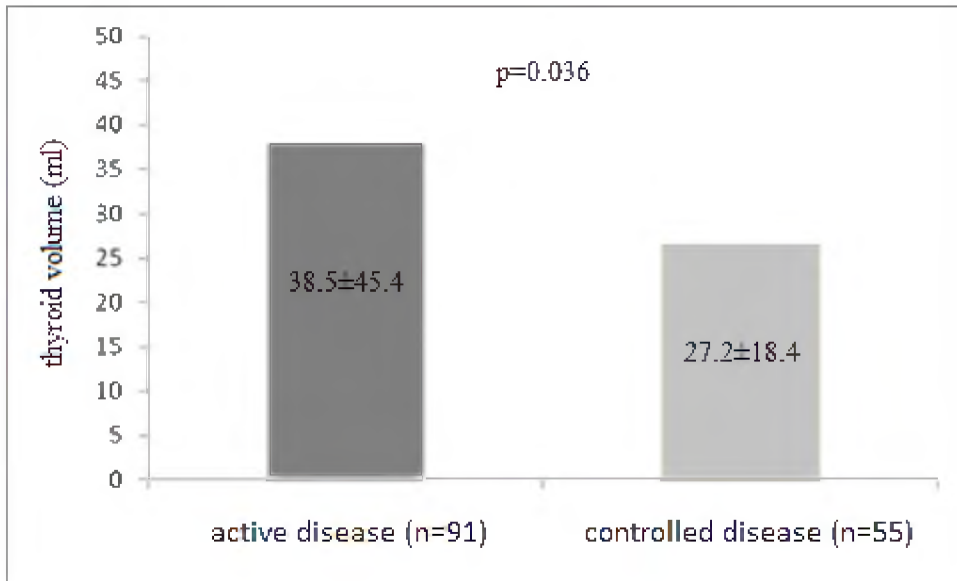
Таблица 4.6. Сравнение на обема на щитовидната жлеза на пациентите с вторичен хипотиреоидизъм спрямо останалата група неоперирани пациенти.

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% [185], като в по-скорошни проучвания е 30-45% [431] от възрастното население. Това потвърждава становището, че АХ, при акромегалия, се явява второто по честота сърдечно-съдово усложнение, след кардиомегалията [138][145][147][148]. 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% [160].

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

[133]. Някои източници съобщават за връзка на давността на акромегалията и честотата на АХ [261].

Понижаването на нивото на РХ при първото проучване не се асоциира с пониска честота на АХ. Това е в противоречие с повечето публикации, показващи ефект на подобрене на артериалната хипертония след успешна хирургична интервенция [233][278] при лечение със СА, с добър биохимичен контрол [234][279-283], нормализирането на IGF I, при лечение с PАРХ [284-288], както и на комбинираното лечение /РХ и PАРХ/ [288].

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 степента 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 [283].

Някои автори не намират значим ефект на добрия биохимичен контрол върху всички сърдечно-съдови показатели [233][234][277]. Тази негативна тенденция се извява при 50% от пациентите с добър биохимичен контрол, но е извяена повече при пациенти на средна възраст, с голяма продължителност на акромегалията [234], 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, P_gE₂, VEGF.

Акромегалията е свързана с промени в РААС. Прилагането на РХ в експериментални модели води до увеличаване на нивото на ренина [180][187]. Допуска се, че този ефект на РХ се дължи, от една страна на хиперкатехоламинемията [177], а от друга е отговор на повишеното ниво на ангиотензиногена [188]. Хиперренинемията е последвана от повишаване на ангиотензин II, който има директен натрийзадържащ ефект върху проксималните бъбречни тубули [179].

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 [175][181]. За хиперволемията и потискането на ренина допринася още намалението на атриалния и мозъчния натриуретични пептиди [180][182], както и натрийзадържащия ефект на ангиотензин II на нивото на проксималните бъбречни тубули [91]. От друга страна, хиперкатехоламинемията и увеличеният ангиотензиноген водят до повишаване на ренина [177][188]. Редица клинични данни показват потискане на РААС при болни с акромегалия [183].

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 хиперволемиа 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 хиперволемиа, 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 подозреаната хиперволемиа, 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 P_X и/или IGF-I в зона гломерулоза на надбъбречната кора). Експериментални данни показват присъствието на рецептори за P_X в надбъбречната кора при хора [4][8], 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 P_X 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 [2]. При хипертензивни акромегалици са установени по-ниски нива на PgE₂, спрямо здрави контролни групи [15]. 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) [5][14]. При артериална хипертония се наблюдава повишаване на VEGF [1], 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 [12]. Други показват повишаване на нивата на VEGF и по-точно подклас VEGF-D, при акромегалия

[13], 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 Акромегалия, 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 [195]. 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 [196].

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 [197]. 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 [198]. 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 [199][200]. Голяма част от болните с активна, неусложнена акромегалия, са с инсулинова резистентност и компенсаторна хиперинсулинемия [201]. Ролята на хиперинсулинемията, като важен рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания, е добре известна [202]. Задълбочаването на хиперинсулинемията, особено при изявен захарен диабет, се явява важен фактор, допринасящ за повишаването на сърдечно-съдовата смъртност при акромегалия [201][203]. 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 [204].

В редица проучвания ехокардиографски се установява увеличаване на левокамерната маса, при относително нормални размери на сърцето [197][205][206], т.е. налице е концентрична хипертрофия на лява камера. Установява се и деснокамерна хипертрофия [197][205][207]. Използвайки като критерий съотношението сърдечна маса/ телесна повърхност, при повечето пациенти с неусложнена акромегалия, се установява истинска кардиомегалия, непропорционална на общата висцеромегалия, [197][206]. 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 [2]. 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 потвърждава 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 [194][197][208]. Не се открива статистически значима корелационна зависимост между сърдечната хипертрофия и нивата на РХ и IGF-I. Това се потвърждава и от други проучвания [197][208][209]. 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 [233]. 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 [234], каквато е и настоящата изследвана група.

В настоящото проучване не се установява значима дилатация на камерите. Това потвърждава тезата, че честотата на сърдечната недостатъчност, особено с дилатативна кардиомиопатия, при болни с акромегалия, е по-ниска, в сравнение с миналото, най-вероятно поради по-адекватното лечение прилагано днес [193][209].

Установява 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 [194][197][206]. Доплеров ехокардиограф показва, че ключовият дефект е нарушеното диастолно пълнене на лява камера [197]. 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 PX и $IGF-I$, но само при някои от групите без активност на заболяването и без AX . 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 [197][207]. Установява се, че при усилие, систолната функция показва нарушена реакция в сравнение със здрави контролни групи. FI при здрави контролни групи се повишава, докато при болни от акромегалия остава непроменена [207]. 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 [210]. В настоящото проучване се установява следното: от една страна повишени FI и FC (като абсолютни стойности) при някои групи болни (жени с активност със и без AX), а от друга повишена честота на болните с активна акромегалия със систолна дисфункция (т.е. понижени FI и FC), 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 [439]. В настоящото проучване се установява удължено време на децелерация при групите жени с активност с и без AX и без активност с AX , и намалено съотношението e/a $tricus$, при групите мъже без активност с AX и жени с активност с AX , което потвърждава тази теза.

Корелационна зависимост на нивата на PX и $IGF-I$ се установява с показателите за диастолна дисфункция на лява камера, но само при групите без активност и без AX . Липсата на корелационна зависимост на нивата на PX и $IGF-I$ с всички останали изследвани показатели се потвърждава от повечето подобни проучвания

[197][208][209]. Възможно е веднъж отключени механизмите за увреда на сърцето, при акромегалия, да персistirат 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.[229][440][441][442][443][444]. 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[442][443]. От една страна е възможно това да се дължи на описаните по-горе фактори – механизмите за увреда на сърцето да персistirат 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 [302][306][310][315]. Това най-вероятно е ефект на ексцеса на IGF-I, включително интратиреоидно [307]. Изводите не са категорични, защото не се открива разлика в честотата на струмите при групите с активна и неактивна акромегалия. В генезата на нодозните струми е възможно да съучаства и директен ефект на РХ [404]. 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 [294][308][310]. Връзка между нивата на IGF-I и тиреоидния обем се установява и при проучвания на здрави лица /вкл. деца/ [311][312]. Продължителната стимулация на тиреоцитите от PX и IGF-I причинява увеличаване на тиреоидния обем [290]. При животински модели също се установява такава връзка [309]. Други автори не намират корелация между обема на щитовидната жлеза и нивата на IGF-I и PX [291][292]. 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 [293][294][310]. Трябва да се отчита и самостоятелния ефект на соматостатиновите аналози върху тиреоидната тъкан, поради наличието на соматостатинови рецептори в нея [294][337][338]. 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 PX. Също така не се установява и зависимост между обема на щитовидната жлеза и давността на акромегалията, въпреки че други автори намират такава [294][307].

Известна е ролята на TSH в струмигенезата. TSH повишава ефекта на IGF-I върху тиреоцитите, което се потвърждава от проучване използващо клетъчни линии [313]. Това се потвърждава и от малкия обем на щитовидната жлеза при хипопитуитарни пациенти, въпреки заместителната терапия с PX [314]. 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 [294][310][314]. 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 [291]. 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 [296][315]. Съотношението на честотата на тиреоидна дисфункция на жените към мъжете е 1,7. Това съотношение е значително по-ниско от общата популация [421] и потвърждава самостоятелната роля на хиперсоматотропизма върху тиреоидната функция [244].

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 [422][423] и сравнима с тази на Българската популация (23% при жените и 10% мъжете) [420], за разлика от по-голямата честота на автоимунни тиреоидни заболявания при акромегалия, установена в проучването на Manavela M и сътр. [424].

Акромегалията се асоциира с повишен риск от туморогенеза [339][340][341]. Болните с активна акромегалия имат до четири пъти по-висок риск от неоплазия. Тиреоидният карцином е с честота около 3-7% от пациентите с акромегалия [293][297][347][348][377][378][379][380][382-384], като най-чест е папиларният диференциран карцином. Rogozinski и сътр. съобщава за 11% честота на тиреоидния карцином при група от 34 пациенти, диагностицирани чрез тънкоиглена аспирационна биопсия и потвърдени хистологично [156]. IGF-I стимулира пролиферацията на раковите клетки, ангиогенезата на тумора и метастазирането му [342-346]. Възможно е в туморогенезата да съучаства и директен ефект на PХ [404]. 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 хипертиреозидизъм, а не тънкоиглена аспирационна биопсия /ТАБ/ - такава не е правена рутинно. Възможно е реалната честота на тиреоидния карцином да е по-голяма. Честотата на тиреоидният 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 пациенти с размер на възлите над 10мм [406].

ОБОБЩЕНИЕ

Акромегалията се асоциира с висока честота на сърдечно-съдовите заболявания /ССЗ/, които са едни от най-честите причини за смърт при тези болни. 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.

Описаните по-горе две 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% [185], като в по-скорошни проучвания е 30-45% [431] от възрастното население.

При първото проучване артериалната хипертония е обективизирана 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% [160].

Не се открива 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.

И в двете проучвания не се открива връзка между АХ и давността на акромегалията. Някои автори съобщават за връзка между давността на акромегалията и честотата на АХ [261].

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 подобрене на артериалната хипертония след успешна хирургична интервенция [233][278], при лечение със СА, с добър биохимичен контрол [234][279-283]; нормализиране на IGF-I при лечение с PАРХ [284-287], както и на комбинираното лечение /РХ и PАРХ/ [288].

Не се установява зависимост между стойностите на РХ и тежестта на АХ. Открива се статистически значима корелация между систолното артериално налягане и нивата на IGF-I, което говори за възможна връзка между тежестта на АХ и степента 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 [283]. Регресионният анализ не потвърждава предсказващата роля на заболяването по отношение на диастоличната дисфункция.

Други автори не намират ефект на добрия биохимичен контрол върху всички сърдечно-съдови показатели [233][234][277]. 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 [234], каквито са и повечето пациенти, включени в нашите две проучвания.

По отношение на хуморални фактори, участващи в патогенезата на АХ, се установява значително по-ниска ПРА при болните с акромегалия, спрямо здравите контролни групи, което най-вероятно е следствие на хиперволемията. 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 се наблюдава при акромегалия, се очаква потискане на ПРА при тези болни, особено в съчетание с АХ. Липсата на такова значимо потискане говори за 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.

Подобни резултати се получават и при второто проучване, където се изследва АР. Установява се значително по-нисък АР при нормотензивните болни с акромегалия, спрямо здравите контролни групи, което най-вероятно е следствие на хиперволемията. Не се установена 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. Установяват се по-високи нива на АР при болните с акромегалия и АХ, спрямо болните само с ЕХ. Високият АР, въпреки подозираната хиперволемия, показва значителното му активиране при хипертониците с акромегалия.

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

Нивото на алдостерона при първото проучване не показва значителна разлика между отделните групи. При групите с акромегалия, в условия на хиперволемиа 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. Резултати при второто проучване 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. 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.

Съществува голяма вероятност в генезата на артериалната хипертония, при акромегалия, да съучаства стимулация на алдостероновия синтез и/или секреция от хиперсоматотропизма по неизяснени механизми (възможно наличие на рецептори за РХ и/или IGF-I в зона гломерулоза на надбъбречната кора).

Установяват се значително по-ниски нива на P_gE₂ при болните с акромегалия спрямо здравите контролни групи и тенденция за по-ниски нива при активна спрямо неактивна акромегалия. Възможно е пониженото ниво на P_gE₂ 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 P_gE₂ между хипертензивните и нормотензивните болни с акромегалия. Интерпретацията на резултатите е трудна и поради факта, че нивото на P_gE₂ 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.

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

настоящите проучвания 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 акромегалия, 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.

По отношение на ехокардиографските показатели – в настоящото 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, с 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 потвърждава и с по-голяма честота на левокамерна хипертрофия при пациентите с акромегалия, използвайки „cut off“ 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 [194][197][208]. Не се открива статистически значима корелационна зависимост между сърдечната хипертрофия и нивата на РХ и IGF-I. Това се потвърждава и от други проучвания [197][208][209]. В настоящото изследване се открива статистически значима разлика на индекса на левокамерната маса при пациентите с неактивна акромегалия без хипертония, спрямо контролната група /фиг.1/. Това говори, 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 [233]. Тази негативна тенденция се извява при 50% от пациентите с добър биохимичен контрол, но е извяена повече при пациенти на средна възраст, с голяма продължителност на акромегалията [234], каквато е настоящата изследвана група.

В нашето проучване не се установява значителна дилатация на камерите. Това потвърждава тезата, че понастоящем честотата на сърдечната недостатъчност, особено

с дилатативна кардиомиопатия, при болни с акромегалия е по-ниска, в сравнение с миналото, най-вероятно поради по-адекватното лечение прилагано днес [193][209].

Установява се дилатация на ляво предсърдие при няколко от групите болни, предимно с активност на заболяването и с АХ. Най-вероятно това се дължи на дистолната дисфункция на лява камера.

Установява се 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.

В настоящото проучване се установяват повишени ФИ и ФС (като абсолютни стойности) при някои групи болни (жени с активност със и без АХ), а също и повишена честота на болните с активна акромегалия със систолна дисфункция (т.е. понежени ФИ и ФС), използвайки „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.

Установява се ангажиране и на дясна камера – удължено време на децелерация при групите жени с активност със и без АХ и без активност с АХ, и намалено съотношението $e/a \text{ tris}$ при групите мъже без активност с АХ и жени с активност с АХ.

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 [197][208][209]. Възможно е веднъж отключени, механизмите за увреда на сърцето, при акромегалия, да персistirат 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 от давността на акромегалията се установява с показателите за диастолна дисфункция на лява камера. Това се потвърждава и при други подобни проучвания. По отношение на морфологичните промени на сърцето (хипертрофия), такава не се установява, за разлика от други проучвания. Възможно е това да се дължи на описаните по-горе фактори – механизмите за увреда на сърцето да персistirат 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.

Високата честота на струмите в настоящото проучване доказва ролята на хиперсоматотропизма върху струмигенезата. Това най-вероятно е ефект на ексцеса на IGF-I, включително интратиреоидно [381]. Изводите не са категорични, защото не се открива разлика в честотата на струмите при групите с активна и неактивна акромегалия. В генезата на нодозните струми е възможно да съучаства и директен ефект на РХ [404]. 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, говори за възможно по-малка роля на TSH в тиреоидната туморогенеза.

Ролята на IGF-I и РХ в увеличаването на обема на щитовидната жлеза при пациенти с акромегалия, се потвърждава от много автори [294][308][310]. Други автори не намират корелация между обема на щитовидната жлеза и нивата на IGF-I и РХ [291][292]. В 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 [294][307].

Известна е ролята на TSH в струмигенезата. В текущото проучване се открива двойно по-малък обем на щитовидната жлеза при пациентите с вторичен хипотиреозидизъм, спрямо тези без такъв. Това потвърждава важната роля на TSH в струмигенезата /по отношение на обема на щитовидната жлеза/.

Най-честата тиреоидна дисфункция, която се установява, е хипотиреозидизъм общо – 33,6% от пациентите. Подобни резултати, но около 25%, се съобщават и от други автори [291]. Особеното е, че превалира вторичния хипотиреозидизъм като проява на компресивна симптоматика от аденома на хипофизата или ятрогенен /следствие на оперативно лечение на основното заболяване или лъчелечение/. Честотата на хипертиреозидизма е 5,48%, подобна на тази докладвана и от други автори [296][315]. Съотношението на честотата на тиреоидна дисфункция на жените към мъжете е 1,7. Това съотношение е значително по-ниско от общата популация [421] 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 [422][423] и сравнима с тази на българската популация (23 % при жените и 10 % мъжете) [420], за разлика от по-голямата честота на автоимунни тиреоидни заболявания при акромегалия, установена в проучването на Manavela M и сътр. [424].

Акромегалията се асоциира с повишен риск от туморогенеза [339][340][341]. Тиреоидният карцином е с честота около 3-7% от пациентите с акромегалия [295][297][347][348][137][140][142][147][163-167], като най-чест е папиларният диференциран карцином. Rogozinski и сътр. съобщава за 11% честота на тиреоидния карцином [310]. При настоящото проучване се установява 2,05% честота на тиреоидния карцином от общата група. Честотата на тиреоидния карцином при оперираните пациенти е 18,75%.

Всички случаи са с диференциран папиларен карцином.

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 зависимост на артериалната хипертония, като честота и тежест, с активността на акромегалията, давността и нивата на PХ и IGF-I.
3. В патогенезата на артериалната хипертония, при акромегалия, съучаства активираната РААС, с относително по-високите алдостероновы нива.
4. За развитието на артериалната хипертония, при акромегалия, има вероятност да допринася понижението на PгE2.
5. Акромегалията се асоциира с хипертрофия на лява камера, но не се установява зависимост на хипертрофията с активността на акромегалията, давността и нивата на PХ и IGF-I. Не се установява дилатация на камерите.
6. Най-честото сърдечно функционално нарушение е диастолната дисфункция, като се установява зависимост с давността на акромегалията и нивата на PХ 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 пациентите без вторичен хипотиреодизъм.
9. Установява се висока честота на тиреоидна дисфункция, като превалира хипотиреодизма – вторичен и първичен. Съотношението жени/мъже с тиреоидна дисфункция е намалено спрямо общата популация. Честотата на аутоимунни 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 мониториране. 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 PХ и IGF-I.
6. Потвърждава се, че диастолната дисфункция е най-честото сърдечно функционално нарушение, като се установява зависимост с давността на акромегалията и нивата на PХ 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. Kundurzhiiev, 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

1. 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 Hadjianeв, Marin Marinov, Sabina Zacharieva. Epidemiological characteristics of patients with pituitary tumors in bulgarian population. 16th Congress of ENEA, Bulgaria, Sofia. Sep, 10-13 2014 (poster presentation).

2. 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. Матрцова, 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 Матрцова, 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.Въндева, 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 2007Г. (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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Захариева, С. Акромегалия. Наука Ендокринология. 2007;2:74-78.
2. Златарева, Н., С. Захариева, Е. Начев. Ехокардиографска оценка на структурните и функционалните промени на сърцето при болни с акромегалия с и без съпътстваща артериална хипертония Диагностичен и терапевтичен ултразвук. 2004;12(1):26-34.
3. Маринов, М. Съвременни възможности на трансфеноидалната хирургия при хипофизните аденоми. Дисертация за присъждане на научна степен "Доктор на медицинските науки" София - 2006 год.
4. Найденов, Е. А. Клинико-епидемиологично проучване на акромегалията в НР България. Дисертация за присъждане на научна степен "Кандидат на медицинските науки", София-1978 г.
5. Орбецова, М. Въглехидратни и липидни нарушения при акромегалия Ендокринология. 2000;5(2):13-21.
6. Amato, G., G. Mazziotti, M. Rotondi, S. Iorio, M. Doga, F. Sorvillo, G. Manganella, F. Di Salle, A. Giustina, C. Carella. Long-term effects of lanreotide SR and octreotide LAR on tumour shrinkage and GH hypersecretion in patients with previously untreated acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf). 2002;56(1):65-71.
7. Andela, C. D., N. D. Niemeijer, M. Scharloo, J. Tiemensma, S. Kanagasabapathy, A. M. Pereira, N. G. Kamminga, A. A. Kaptein, N. R. Biermasz. Towards a better quality of life (QoL) for patients with pituitary diseases: results from a focus group study exploring QoL. Pituitary. 2014.
8. Arosio, M., G. Reimondo, E. Malchiodi, P. Berchiolla, A. Borraccino, L. De Marinis, R. Pivonello, S. Grottoli, M. Losa, S. Cannavo, F. Minuto, M. Montini, M. Bondanelli, E. De Menis, C. Martini, G. Angeletti, A. Velardo, A. Peri, M. Faustini-Fustini, P. Tita, F. Pigliaru, G. Borretta, C. Scaroni, N. Bazzoni, A. Bianchi, M. Appetecchia, F. Cavagnini, G. Lombardi, E. Ghigo, P. Beck-Peccoz, A. Colao, M. Terzolo. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey. Eur J Endocrinol. 2012;167(2):189-98.
9. Attanasio, R., R. Baldelli, R. Pivonello, S. Grottoli, L. Bocca, V. Gasco, M. Giusti, G. Tamburrano, A. Colao, R. Cozzi. Lanreotide 60 mg, a new long-acting formulation: effectiveness in the chronic treatment of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(11):5258-65.
10. Attanasio, R., M. Barausse, R. Cozzi. GH/IGF-I normalization and tumor shrinkage during long-term treatment of acromegaly by lanreotide. J Endocrinol Invest. 2001;24(4):209-16.
11. Attanasio, R., R. Lanzi, M. Losa, F. Valentini, F. Grimaldi, E. De Menis, M. V. Davi, C. Battista, R. Castello, N. Cremonini, P. Razzore, F. Rosato, M. Montini, R. Cozzi. Effects of lanreotide Autogel on growth hormone, insulinlike growth factor 1, and tumor size in acromegaly: a 1-year prospective multicenter study. Endocr Pract. 2008;14(7):846-55.
12. Avery, T. L. A case of acromegaly and gigantism with depression. Br J Psychiatry. 1973;122(570):599-600.
13. Ayuk, J., R. N. Clayton, G. Holder, M. C. Sheppard, P. M. Stewart, A. S. Bates. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(4):1613-7.
14. Ayuk, J., S. E. Stewart, P. M. Stewart, M. C. Sheppard. Efficacy of Sandostatin LAR (long-acting somatostatin analogue) is similar in patients with untreated acromegaly and in those previously treated with surgery and/or radiotherapy. Clin Endocrinol (Oxf). 2004;60(3):375-81.
15. Baldelli, R., A. Colao, P. Razzore, M. L. Jaffrain-Rea, P. Marzullo, E. Ciccarelli, E. Ferretti, D. Ferone, D. Gaia, F. Camanni, G. Lombardi, G. Tamburrano. Two-year follow-up of acromegalic patients treated with slow release lanreotide (30 mg). J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(11):4099-103.

16. Bates, P. R., M. N. Carson, P. J. Trainer, J. A. Wass. Wide variation in surgical outcomes for acromegaly in the UK. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(1):136-42.
17. Bécélère, A. Le traitement des tumeurs hypophysaires, du gigantisme et de l'acromégalie par la radio-thérapie. *Bull Mem Soc Hop Paris*. 1909(27):274.
18. Bécélère, A. The radio-therapeutic treatment of tumors of the hypophysis, gigantism and acromegaly. *Arch Roentgen Radiol*. 1909(14):147.
19. Bernabeu, I., C. Alvarez-Escola, A. E. Paniagua, T. Lucas, I. Pavon, J. M. Cabezas-Agricola, F. F. Casanueva, M. Marazuela. Pegvisomant and cabergoline combination therapy in acromegaly. *Pituitary*. 2013;16(1):101-8.
20. Bevan, J. S. Clinical review: The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1856-63.
21. Bex, M., R. Abs, G. T'sjoen, J. Mockel, B. Velkeniers, K. Muermans, D. Maiter. AcroBel--the Belgian registry on acromegaly: a survey of the 'real-life' outcome in 418 acromegalic subjects. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(4):399-409.
22. Bianchi, A., F. Valentini, R. Iuorio, M. Poggi, R. Baldelli, M. Passeri, A. Giampietro, L. Tartaglione, S. Chiloiro, M. Appetecchia, P. Gargiulo, A. Fabbri, V. Toscano, A. Pontecorvi, L. De Marinis. Long-term treatment of somatostatin analog-refractory growth hormone-secreting pituitary tumors with pegvisomant alone or combined with long-acting somatostatin analogs: a retrospective analysis of clinical practice and outcomes. *J Exp Clin Cancer Res*. 2013;32:40.
23. Bogazzi, F., S. Buralli, L. Manetti, V. Raffaelli, T. Cigni, M. Lombardi, F. Boresi, S. Taddei, A. Salvetti, E. Martino. Treatment with low doses of cabergoline is not associated with increased prevalence of cardiac valve regurgitation in patients with hyperprolactinaemia. *Int J Clin Pract*. 2008;62(12):1864-9.
24. Brazeau, P., W. Vale, R. Burgus, N. Ling, M. Butcher, J. Rivier, R. Guillemin. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science*. 1973;179(4068):77-9.
25. Bruns, C., I. Lewis, U. Briner, G. Meno-Tetang, G. Weckbecker. SOM230: a novel somatostatin peptidomimetic with broad somatotropin release inhibiting factor (SRIF) receptor binding and a unique antisecretory profile. *Eur J Endocrinol*. 2002;146(5):707-16.
26. Bulenger, S., S. Marullo, M. Bouvier. Emerging role of homo- and heterodimerization in G-protein-coupled receptor biosynthesis and maturation. *Trends Pharmacol Sci*. 2005;26(3):131-7.
27. Cappabianca, P., A. Alfieri, A. Colao, D. Ferone, G. Lombardi, E. De Divitiis. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach: an additional reason in support of surgery in the management of pituitary lesions. *Skull Base Surg*. 1999;9(2):109-17.
28. Caron, P., M. Bex, D. R. Cullen, U. Feldt-Rasmussen, A. M. Pico Alfonso, S. Pynka, K. Racz, J. Schopohl, A. Tabarin, M. J. Valimaki. One-year follow-up of patients with acromegaly treated with fixed or titrated doses of lanreotide Autogel. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60(6):734-40.
29. Chanson, P., F. Borson-Chazot, J. M. Kuhn, J. Blumberg, P. Maisonobe, B. Delemer. Control of IGF-I levels with titrated dosing of lanreotide Autogel over 48 weeks in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(2):299-305.
30. Chanson, P., A. Leselbaum, J. Blumberg, G. Schaison. Efficacy and tolerability of the long-acting somatostatin analog lanreotide in acromegaly. A 12-month multicenter study of 58 acromegalic patients. French Multicenter Study Group on Lanreotide in Acromegaly. *Pituitary*. 2000;2(4):269-76.
31. Chiodini, P. G., A. Liuzzi, L. Botalla, G. Cremascoli, F. Silvestrini. Inhibitory effect of dopaminergic stimulation on GH release in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1974;38(2):200-6.
32. Colao, A., R. Attanasio, R. Pivonello, P. Cappabianca, L. M. Cavallo, G. Lasio, A. Lodrini, G. Lombardi, R. Cozzi. Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):85-92.

33. Colao, A., R. S. Auriemma, G. Lombardi, R. Pivonello. Resistance to somatostatin analogs in acromegaly. *Endocr Rev.* 2011;32(2):247-71.
34. Colao, A., R. S. Auriemma, A. Rebori, M. Galdiero, E. Resmini, F. Minuto, G. Lombardi, R. Pivonello, D. Ferone. Significant tumour shrinkage after 12 months of lanreotide Autogel-120 mg treatment given first-line in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(2):237-45.
35. Colao, A., M. D. Bronstein, P. Freda, F. Gu, C. C. Shen, M. Gadelha, M. Fleseriu, A. J. Van Der Lely, A. J. Farrall, K. Hermosillo Resendiz, M. Ruffin, Y. Chen, M. Sheppard. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):791-9.
36. Colao, A., P. Cappabianca, P. Caron, E. De Menis, A. J. Farrall, M. R. Gadelha, A. Hmissi, A. Rees, M. Reincke, M. Safari, G. T'sjoen, H. Bouterfa, R. C. Cuneo. Octreotide LAR vs. surgery in newly diagnosed patients with acromegaly: a randomized, open-label, multicentre study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(5):757-68.
37. Colao, A., D. Ferone, P. Marzullo, P. Cappabianca, S. Cirillo, V. Boerlin, I. Lancranjan, G. Lombardi. Long-term effects of depot long-acting somatostatin analog octreotide on hormone levels and tumor mass in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(6):2779-86.
38. Colao, A., M. Galderisi, A. Di Sarno, M. Pardo, M. Gaccione, M. D'andrea, E. Guerra, R. Pivonello, G. Lerro, G. Lombardi. Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):3777-84.
39. Colao, A., R. Pivonello, R. S. Auriemma, F. Briganti, M. Galdiero, F. Tortora, F. Caranci, S. Cirillo, G. Lombardi. Predictors of tumor shrinkage after primary therapy with somatostatin analogs in acromegaly: a prospective study in 99 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2112-8.
40. Colao, A., R. Pivonello, R. S. Auriemma, M. Galdiero, S. Savastano, G. Lombardi. Beneficial effect of dose escalation of octreotide-LAR as first-line therapy in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(5):579-87.
41. Cozzi, R., R. Attanasio, S. Lodrini, G. Lasio. Cabergoline addition to depot somatostatin analogues in resistant acromegalic patients: efficacy and lack of predictive value of prolactin status. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;61(2):209-15.
42. Cozzi, R., R. Attanasio, M. Montini, G. Pagani, G. Lasio, S. Lodrini, M. Barausse, M. Albizzi, D. Dallabonzana, A. M. Pedroncelli. Four-year treatment with octreotide-long-acting repeatable in 110 acromegalic patients: predictive value of short-term results? *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(7):3090-8.
43. Cozzi, R., M. Montini, R. Attanasio, M. Albizzi, G. Lasio, S. Lodrini, P. Doneda, L. Cortesi, G. Pagani. Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4):1397-403.
44. Cushing, H. Partial hypophysectomy for acromegaly. *Ann Surg.* 1909;50:1002-1017.
45. Daly, A. F., M. Rixhon, C. Adam, A. Dempegioti, M. A. Tichomirowa, A. Beckers. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2006;91:4769-4775.
46. Daly, A. F., M. A. Tichomirowa, A. Beckers. Genetic, molecular and clinical features of familial isolated pituitary adenomas. *Horm Res.* 2009;71 Suppl 2:116-22.
47. Davies, P. H., S. E. Stewart, L. Lancranjan, M. C. Sheppard, P. M. Stewart. Long-term therapy with long-acting octreotide (Sandostatin-LAR) for the management of acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;48(3):311-6.
48. Davis, J. R., W. E. Farrell, R. N. Clayton. Pituitary tumours. *Reproduction.* 2001;121(3):363-71.
49. Dietrich, H., K. Hu, M. Ruffin, D. Song, E. Bouillaud, Y. Wang, J. Hasskarl. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of a single dose of pasireotide long-acting release in healthy volunteers: a single-center Phase I study. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(5):821-8.
50. Elenkova, A., R. Shabani, K. Kalinov, S. Zacharieva. Increased prevalence of subclinical cardiac valve fibrosis in patients with prolactinomas on long-term bromocriptine and cabergoline treatment. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(1):17-25.

51. Feenstra, J., W. W. De Herder, S. M. Ten Have, A. W. Van Den Beld, R. A. Feelders, J. A. Janssen, A. J. Van Der Lely. Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly. *Lancet*. 2005;365(9471):1644-6.
52. Ferone, D., W. W. De Herder, R. Pivonello, J. M. Kros, P. M. Van Koetsveld, T. De Jong, F. Minuto, A. Colao, S. W. Lamberts, L. J. Hofland. Correlation of in vitro and in vivo somatotrophic adenoma responsiveness to somatostatin analogs and dopamine agonists with immunohistochemical evaluation of somatostatin and dopamine receptors and electron microscopy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(4):1412-7.
53. Fleseriu, M. The role of combination medical therapy in acromegaly: hope for the nonresponsive patient. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013;20(4):321-9.
54. Freda, P. U., C. M. Reyes, A. T. Nuruzzaman, R. E. Sundeen, A. G. Khandji, K. D. Post. Cabergoline therapy of growth hormone & growth hormone/prolactin secreting pituitary tumors. *Pituitary*. 2004;7(1):21-30.
55. Gadelha, M., M. D. Bronstein, T. Brue, M. Coculescu, M. Fleseriu, M. A. Guitelman, V. Pronin, G. Raverot, I. Shimon, K. K. Lievre, J. Fleck, M. Aout, A. M. Pedroncelli, A. Colao. Pasireotide LAR demonstrates superior efficacy versus octreotide LAR and lanreotide ATG in patients with inadequately controlled acromegaly: results from a phase III, multicentre, randomized study (PAOLA). *Endocrine Abstracts*. 2014;35 P907.
56. Ghigo, E., B. M. Biller, A. Colao, I. A. Kourides, N. Rajcic, R. K. Hutson, L. De Marinis, A. Klibanski. Comparison of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly naive to radiation and medical therapy. *J Endocrinol Invest*. 2009;32(11):924-33.
57. Giustina, A., S. Bonadonna, G. Bugari, A. Colao, R. Cozzi, S. Cannavo, L. De Marinis, E. Degli Uberti, F. Bogazzi, G. Mazziotti, F. Minuto, M. Montini, E. Ghigo. High-dose intramuscular octreotide in patients with acromegaly inadequately controlled on conventional somatostatin analogue therapy: a randomised controlled trial. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(2):331-8.
58. Grasso, L. F., R. Pivonello, A. Colao. Somatostatin analogs as a first-line treatment in acromegaly: when is it appropriate? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19(4):288-94.
59. Grottoli, S., R. Celleno, V. Gasco, R. Pivonello, D. Caramella, A. Barreca, F. Ragazzoni, F. Pigliaru, D. Alberti, R. Ferrara, G. Angeletti. Efficacy and safety of 48 weeks of treatment with octreotide LAR in newly diagnosed acromegalic patients with macroadenomas: an open-label, multicenter, non-comparative study. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(11):978-83.
60. Hall, R., G. M. Besser, A. V. Schally, D. H. Coy, D. Evered, D. J. Goldie, A. J. Kastin, A. S. Mcneilly, C. H. Mortimer, C. Phenekos, W. M. Tunbridge, D. Weightman. Action of growth-hormone-release inhibitory hormone in healthy men and in acromegaly. *Lancet*. 1973;2(7829):581-4.
61. Heron, I., F. Thomas, M. Dero, J. R. Poutrain, S. Henane, F. Catus, J. M. Kuhn. [Treatment of acromegaly with sustained-release lanreotide. A new somatostatin analog]. *Presse Med*. 1993;22(11):526-31.
62. Herring, N., C. Szmigielski, H. Becher, N. Karavitaki, J. A. Wass. Valvular heart disease and the use of cabergoline for the treatment of prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(1):104-8.
63. Higham, C. E., A. B. Atkinson, S. Aylwin, M. Bidlingmaier, W. M. Drake, A. Lewis, N. M. Martin, V. Moyes, J. Newell-Price, P. J. Trainer. Effective combination treatment with cabergoline and low-dose pegvisomant in active acromegaly: a prospective clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1187-93.
64. Howlett, T. A., D. Willis, G. Walker, J. A. Wass, P. J. Trainer. Control of growth hormone and IGF1 in patients with acromegaly in the UK: responses to medical treatment with somatostatin analogues and dopamine agonists. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013.
65. Jaffe, C. A., A. L. Barkan. Treatment of acromegaly with dopamine agonists. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1992;21(3):713-35.
66. Jallad, R. S., M. D. Bronstein. Optimizing medical therapy of acromegaly: beneficial effects of cabergoline in patients uncontrolled with long-acting release octreotide. *Neuroendocrinology*. 2009;90(1):82-92.

67. Jallad, R. S., N. R. Musolino, L. R. Salgado, M. D. Bronstein. Treatment of acromegaly with octreotide-LAR: extensive experience in a Brazilian institution. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(2):168-75.
68. Jenkins, P. J., P. Bates, M. N. Carson, P. M. Stewart, J. A. Wass. Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(4):1239-45.
69. Jho, H. D., A. Alfieri. Endoscopic transsphenoidal pituitary surgery: various surgical techniques and recommended steps for procedural transition. *Br J Neurosurg*. 2000;14(5):432-40.
70. Karavitaki, N., H. E. Turner, C. B. Adams, S. Cudlip, J. V. Byrne, V. Fazal-Sanderson, S. Rowlers, P. J. Trainer, J. A. Wass. Surgical debulking of pituitary macroadenomas causing acromegaly improves control by lanreotide. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(6):970-5.
71. Kars, M., V. Delgado, E. R. Holman, R. A. Feelders, J. W. Smit, J. A. Romijn, J. J. Bax, A. M. Pereira. Aortic valve calcification and mild tricuspid regurgitation but no clinical heart disease after 8 years of dopamine agonist therapy for prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3348-56.
72. Kumar, S. S., J. Ayuk, R. D. Murray. Current therapy and drug pipeline for the treatment of patients with acromegaly. *Adv Ther*. 2009;26(4):383-403.
73. Kwon, O., Y. D. Song, S. Y. Kim, E. J. Lee. Nationwide survey of acromegaly in South Korea. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(4):577-85.
74. Lafeber, M., A. M. Stades, G. D. Valk, M. J. Cramer, F. Teding Van Berkhout, P. M. Zelissen. Absence of major fibrotic adverse events in hyperprolactinemic patients treated with cabergoline. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(4):667-75.
75. Lamberts, S. W., T. Verleun, L. Hofland, R. Oosterom. Differences in the interaction between dopamine and estradiol on prolactin release by cultured normal and tumorous human pituitary cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;63(6):1342-7.
76. Lamberts, S. W., M. Zweens, L. Verschoor, E. Del Pozo. A comparison among the growth hormone-lowering effects in acromegaly of the somatostatin analog SMS 201-995, bromocriptine, and the combination of both drugs. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;63(1):16-9.
77. Lancellotti, P., E. Livadariu, M. Markov, A. F. Daly, M. C. Burlacu, D. Betea, L. Pierard, A. Beckers. Cabergoline and the risk of valvular lesions in endocrine disease. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(1):1-5.
78. Lancranjan, I., A. B. Atkinson. Results of a European multicentre study with Sandostatin LAR in acromegalic patients. *Sandostatin LAR Group. Pituitary*. 1999;1(2):105-14.
79. Loeffler, J. S., A. Niemierko, P. H. Chapman. Second tumors after radiosurgery: tip of the iceberg or a bump in the road? *Neurosurgery*. 2003;52(6):1436-40; discussion 1440-2.
80. Lombardi, G., F. Minuto, G. Tamburrano, M. R. Ambrosio, G. Arnaldi, M. Arosio, V. Chiarini, R. Cozzi, S. Grotoli, F. Mantero, F. Bogazzi, M. Terzolo, P. Tita, P. F. Boscani, A. Colao. Efficacy of the new long-acting formulation of lanreotide (lanreotide Autogel) in somatostatin analogue-naïve patients with acromegaly. *J Endocrinol Invest*. 2009;32(3):202-9.
81. Maione, L., C. Garcia, A. Bouchachi, N. Kallel, P. Maison, S. Salenave, J. Young, P. Assayag, P. Chanson. No evidence of a detrimental effect of cabergoline therapy on cardiac valves in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):E1714-9.
82. Maiza, J. C., D. Vezzosi, M. Matta, F. Donadille, F. Loubes-Lacroix, M. Cournot, A. Bennet, P. Caron. Long-term (up to 18 years) effects on GH/IGF-1 hypersecretion and tumour size of primary somatostatin analogue (SSTa) therapy in patients with GH-secreting pituitary adenoma responsive to SSTa. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(2):282-9.
83. Marie, P. Sur deux cas d'acromegalie. *Rev Med*. 1886;6:297-299.
84. Marinov, M., M. Orbetzova, V. Bussarsky, K. Romansky, S. Zacharieva, A. Hadjiane, N. Mirchev, A. Bussarsky, S. Djendov, L. Nutchev. Factors predicting outcome of transsphenoidal surgery in acromegaly. *Bulg nevrokhirurg*. 2004;9(1):58-64.
85. Marzullo, P., D. Ferone, C. Di Somma, R. Pivonello, M. Filippella, G. Lombardi, A. Colao. Efficacy of combined treatment with lanreotide and cabergoline in selected therapy-resistant acromegalic patients. *Pituitary*. 1999;1(2):115-20.

86. Mattar, P., M. R. Alves Martins, J. Abucham. Short- and long-term efficacy of combined cabergoline and octreotide treatment in controlling igf-I levels in acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2010;92(2):120-7.
87. Melmed, S., A. Colao, A. Barkan, M. Molitch, A. B. Grossman, D. Kleinberg, D. Clemmons, P. Chanson, E. Laws, J. Schlechte, M. L. Vance, K. Ho, A. Giustina. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1509-17.
88. Melmed, S., D. Cook, J. Schopohl, M. I. Goth, K. S. Lam, J. Marek. Rapid and sustained reduction of serum growth hormone and insulin-like growth factor-1 in patients with acromegaly receiving lanreotide Autogel therapy: a randomized, placebo-controlled, multicenter study with a 52 week open extension. *Pituitary*. 2010;13(1):18-28.
89. Melmed, S., R. Sternberg, D. Cook, A. Klibanski, P. Chanson, V. Bonert, M. L. Vance, D. Rhew, D. Kleinberg, A. Barkan. A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):4405-10.
90. Mercado, M., F. Borges, H. Bouterfa, T. C. Chang, A. Chervin, A. J. Farrall, A. Patocs, S. Petersenn, J. Podoba, M. Safari, J. Wardlaw. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(6):859-68.
91. Minniti, G., C. Scaringi, D. Amelio, R. Maurizi Enrici. Stereotactic Irradiation of GH-Secreting Pituitary Adenomas. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:482861.
92. Missale, C., S. R. Nash, S. W. Robinson, M. Jaber, M. G. Caron. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev*. 1998;78(1):189-225.
93. Murray, R. D., K. Kim, S. G. Ren, M. Chelly, Y. Umehara, S. Melmed. Central and peripheral actions of somatostatin on the growth hormone-IGF-I axis. *J Clin Invest*. 2004;114(3):349-56.
94. Murray, R. D., S. Melmed. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(8):2957-68.
95. Nachtigall, L. B., E. Valassi, J. Lo, D. McCarty, J. Passeri, B. M. Biller, K. K. Miller, A. Utz, S. Grinspoon, E. A. Lawson, A. Klibanski. Gender effects on cardiac valvular function in hyperprolactinaemic patients receiving cabergoline: a retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(1):53-8.
96. Negggers, S. J., W. W. De Herder, J. A. Janssen, R. A. Feelders, A. J. Van Der Lely. Combined treatment for acromegaly with long-acting somatostatin analogs and pegvisomant: long-term safety for up to 4.5 years (median 2.2 years) of follow-up in 86 patients. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(4):529-33.
97. Negggers, S. J., M. O. Van Aken, J. A. Janssen, R. A. Feelders, W. W. De Herder, A. J. Van Der Lely. Long-term efficacy and safety of combined treatment of somatostatin analogs and pegvisomant in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(12):4598-601.
98. Negggers, S. J., A. J. Van Der Lely. Combination treatment with somatostatin analogues and pegvisomant in acromegaly. *Growth Horm IGF Res*. 2011;21(3):129-33.
99. Nomikos, P., M. Buchfelder, R. Fahlbusch. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. *Eur J Endocrinol*. 2005;152(3):379-87.
100. Oki, Y., T. Inoue, M. Imura, T. Tanaka, R. Genma, M. Iwabuchi, Y. Hataya, Y. Matsuzawa, K. Iino, S. Nishizawa, H. Nakamura. Investigation into the efficacy and safety of octreotide LAR in Japanese patients with acromegaly: Shizuoka study. *Endocr J*. 2009;56(9):1095-101.
101. Pellegata, N. S., L. Quintanilla-Martinez, H. Siggelkow, E. Samson, K. Bink, H. Hofler, E. Al. Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(42):15558-63.
102. Petersenn, S., J. Schopohl, A. Barkan, P. Mohideen, A. Colao, R. Abs, A. Buchelt, Y. Y. Ho, K. Hu, A. J. Farrall, S. Melmed, B. M. Biller. Pasireotide (SOM230) demonstrates efficacy and safety in patients with acromegaly: a randomized, multicenter, phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2781-9.
103. Petrossians, P., L. Borges-Martins, C. Espinoza, A. F. Daly, D. Betea, H. Valdes-Socin, A. Stevenaert, P. Chanson, A. Beckers. Gross total resection or debulking of pituitary adenomas improves hormonal control of acromegaly by somatostatin analogs. *Eur J Endocrinol*. 2005;151:61-66.

104. Pita-Gutierrez, F., S. Pertega-Diaz, S. Pita-Fernandez, L. Pena, G. Lugo, S. Sangiao-Alvarellos, F. Cordido. Place of preoperative treatment of acromegaly with somatostatin analog on surgical outcome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(4):e61523.
105. Reubi, J. C., A. M. Landolt. The growth hormone responses to octreotide in acromegaly correlate with adenoma somatostatin receptor status. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;68(4):844-50.
106. Rocheville, M., D. C. Lange, U. Kumar, S. C. Patel, R. C. Patel, Y. C. Patel. Receptors for dopamine and somatostatin: formation of hetero-oligomers with enhanced functional activity. *Science*. 2000;288(5463):154-7.
107. Ronchi, C. L., M. Boschetti, E. C. Degli Uberti, S. Mariotti, S. Grottoli, P. Loli, G. Lombardi, G. Tamburrano, M. Arvigo, G. Angeletti, P. F. Boscani, P. Beck-Peccoz, M. Arosio. Efficacy of a slow-release formulation of lanreotide (Autogel) 120 mg) in patients with acromegaly previously treated with octreotide long acting release (LAR): an open, multicentre longitudinal study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(4):512-9.
108. Sandret, L., P. Maison, P. Chanson. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):1327-35.
109. Saveanu, A., P. Jaquet, T. Brue, A. Barlier. Relevance of coexpression of somatostatin and dopamine D2 receptors in pituitary adenomas. *Mol Cell Endocrinol*. 2008;286(1-2):206-13.
110. Schade, R., F. Andersohn, S. Suissa, W. Haverkamp, E. Garbe. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med*. 2007;356(1):29-38.
111. Schloffer, H. Zur Frage der Operationen an der Hypophyse. *Beitr Klin Chir*. 1906;50:767-817.
112. Schofl, C., H. Franz, M. Grussendorf, J. Honegger, C. Jaursch-Hancke, B. Mayr, J. Schopohl. Long-term outcome in patients with acromegaly: analysis of 1344 patients from the German Acromegaly Register. *Eur J Endocrinol*. 2012;168(1):39-47.
113. Selvarajah, D., J. Webster, R. Ross, J. Newell-Price. Effectiveness of adding dopamine agonist therapy to long-acting somatostatin analogues in the management of acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2005;152(4):569-74.
114. Sesimo, G., S. Gaztambide, E. Venegas, A. Pico, C. Del Pozo, C. Blanco, E. Torres, C. Alvarez-Escola, C. Fajardo, R. Garcia, R. Camara, I. Bernabeu, A. Soto, C. Villabona, A. Serraclara, I. Halperin, V. Alcazar, E. Palomera, S. M. Webb. Changes in acromegaly treatment over four decades in Spain: analysis of the Spanish Acromegaly Registry (REA). *Pituitary*. 2013;16(1):115-21.
115. Sherlock, M., E. Fernandez-Rodriguez, A. A. Alonso, R. C. Reulen, J. Ayuk, R. N. Clayton, G. Holder, M. C. Sheppard, A. Bates, P. M. Stewart. Medical therapy in patients with acromegaly: predictors of response and comparison of efficacy of dopamine agonists and somatostatin analogues. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(4):1255-63.
116. Stefanescu, L., K. Kovacs, E. Horvath, M. Buchfelder, R. Fahlbusch, L. Lancranjan. Dopamine D2 receptor gene expression in human adenohypophysial adenomas. *Endocrine*. 2001;14(3):329-36.
117. Suda, K., N. Inoshita, G. Iguchi, H. Fukuoka, M. Takahashi, H. Nishizawa, M. Yamamoto, S. Yamada, Y. Takahashi. Efficacy of combined octreotide and cabergoline treatment in patients with acromegaly: a retrospective clinical study and review of the literature. *Endocr J*. 2013;60(4):507-15.
118. Taboada, G. F., R. M. Luque, L. V. Neto, O. Machado Ede, B. C. Scaffi, R. C. Domingues, J. B. Marcondes, L. M. Chimelli, R. Fontes, P. Niemeyer, D. P. De Carvalho, R. D. Kineman, M. R. Gadelha. Quantitative analysis of somatostatin receptor subtypes (1-5) gene expression levels in somatotropinomas and correlation to in vivo hormonal and tumor volume responses to treatment with octreotide LAR. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(3):295-303.
119. Tan, T., I. Z. Cabrita, D. Hensman, J. Grogono, W. S. Dhillon, K. C. Baynes, J. Eliahoo, K. Meeran, S. Robinson, P. Nihoyannopoulos, N. M. Martin. Assessment of cardiac valve dysfunction in patients receiving cabergoline treatment for hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(3):369-74.
120. Trainer, P. J., W. M. Drake, L. Katznelson, P. U. Freda, V. Herman-Bonert, A. J. Van Der Lely, E. V. Dimaraki, P. M. Stewart, K. E. Friend, M. L. Vance, G. M. Besser, J. A. Scarlett,

- M. O. Thorer, C. Parkinson, A. Klibanski, J. S. Powell, A. L. Barkan, M. C. Sheppard, M. Malsonado, D. R. Rose, D. R. Clemmons, G. Johannsson, B. A. Bengtsson, S. Stavrou, D. L. Kleinberg, D. M. Cook, L. S. Phillips, M. Bidlingmaier, C. J. Strasburger, S. Hackett, K. Zib, W. F. Bennett, R. J. Davis. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med.* 2000;342(16):1171-7.
121. Trainer, P. J., S. Ezzat, G. A. D'souza, G. Layton, C. J. Strasburger. A randomized, controlled, multicentre trial comparing pegvisomant alone with combination therapy of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(4):549-57.
 122. Trepp, R., R. Everts, C. Stettler, S. Fischli, S. Allemann, S. M. Webb, E. R. Christ. Assessment of quality of life in patients with uncontrolled vs. controlled acromegaly using the Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(1):103-10.
 123. Vallette, S., K. Serri, J. Rivera, P. Santagata, S. Delorme, N. Garfield, N. Kahtani, H. Beauregard, N. Aris-Jilwan, G. Houde, O. Serri. Long-term cabergoline therapy is not associated with valvular heart disease in patients with prolactinomas. *Pituitary.* 2009;12(3):153-7.
 124. Van Der Lely, A. J., A. Beckers, A. Daly, S. Lamberts, D. Clemmons, Eds. Acromegaly: a historical timeline. In: *Acromegaly Pathology, diagnosis and treatment* Taylor & Francis Group, LLC, NW. 2005:3-27.
 125. Van Der Lely, A. J., I. Bernabeu, J. Cap, P. Caron, A. Colao, J. Marek, S. Neggers, P. Birman. Coadministration of lanreotide Autogel and pegvisomant normalizes IGF1 levels and is well tolerated in patients with acromegaly partially controlled by somatostatin analogs alone. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(3):325-33.
 126. Van Der Lely, A. J., B. M. Biller, T. Brue, M. Buchfelder, E. Ghigo, R. Gomez, J. Hey-Hadavi, F. Lundgren, N. Rajicic, C. J. Strasburger, S. M. Webb, M. Koltowska-Haggstrom. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):1589-97.
 127. Van Der Lely, A. J., A. Muller, J. A. Janssen, R. J. Davis, K. A. Zib, J. A. Scarlett, S. W. Lamberts. Control of tumor size and disease activity during cotreatment with octreotide and the growth hormone receptor antagonist pegvisomant in an acromegalic patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):478-81.
 128. Vilar, L., M. F. Azevedo, L. A. Naves, L. A. Casulari, J. L. Albuquerque, R. M. Montenegro, R. M. Montenegro, Jr., P. Figueiredo, G. C. Nascimento, M. S. Faria. Role of the addition of cabergoline to the management of acromegalic patients resistant to longterm treatment with octreotide LAR. *Pituitary.* 2011;14(2):148-56.
 129. Wagenmakers, M. A., R. T. Netea-Maier, E. J. Van Lindert, G. F. Pieters, A. J. Grotenhuis, A. R. Hermus. Results of endoscopic transsphenoidal pituitary surgery in 40 patients with a growth hormone-secreting macroadenoma. *Acta Neurochir (Wien).* 2011;153(7):1391-9.
 130. Wajchenberg, B. L., F. P. Cesar, C. E. Leme, V. C. Borghi, V. C. Souza, I. T. Souza, D. G. Neto, O. A. Germek, D. H. Coy, A. M. Comaru-Schally, Et Al. Dissociated effects of somatostatin analogs on arginine-induced insulin, glucagon and growth hormone release in acromegalic patients. *Horm Metab Res.* 1983;15(10):471-4.
 131. Zanettini, R., A. Antonini, G. Gatto, R. Gentile, S. Tesei, G. Pezzoli. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2007;356(1):39-46.
 132. Zhang, L., X. Wu, Y. Yan, J. Qian, Y. Lu, C. Luo. Preoperative somatostatin analogs treatment in acromegalic patients with macroadenomas. A meta-analysis. *Brain Dev.* 2014.
 133. Начев Е, Шигарминова Р, Захаријева С. Артериална хипертония при акромегалия. - собствен опит. 2005, Мединфо, 22.
 134. Златарева Н., Захаријева С., Начев Е. 2004 Акромегална кардиомиопатия. *Ендокринологија;* 2, 73-80.
 135. Bai H, Pollman MJ, Inishi Y, Gibbons GH. Regulation of vascular smooth muscle cell apoptosis. Modulation of bad by a phosphatidylinositol 3 -kinase-dependent pathway. 1999 *Circulation Research;* 85: 229-237

136. Banskota NK, Taub R, Zellner K, Olsen P, King GL 1989 Characterization of induction of protooncogene c-myc and cellular growth in human vascular smooth muscle cells by insulin and IGF-I. *Diabetes* 38:123-129
137. Bertoni PD, Morandi G 1985 Impaired left ventricular diastolic function in acromegaly: an echocardiographic study. *Acta Cardiol* 42:1-10
138. Chanson P, Timsit J, Masquet C, Warnet A, Guillausseau P-J, Birman P, Harris AG, Lubetzki J 1990 Cardiovascular effects of the somatostatin analog octreotide in acromegaly. *Ann Intern Med* 113:921-925.
139. Chin E, Zhou J, Bondy CA 1992 Renal growth hormone receptor gene expression: relationship to renal insulin-like growth factor system. *Endocrinology* 131:3061-3066
140. Courville C, Mason VR 1938 The heart in acromegaly. *Arch Intern Med* 61:704-713
141. DiBona GF, Kopp U 1997 Neural control of renal function. *Physiol Rev* 77:75-197
142. Diez J. Insulin-like growth factor I in essential hypertension. 1999 *Kidney International*; 55:744-759
143. Fazio S, Cittadini A, Cuocolo A, Merola B, Sabatini D, Nicolai E, Colao A, Biondi B, Lombardi G, Saccl L 1994 Impaired cardiac performance is a distinct feature of uncomplicated acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 79:441-446.
144. Fazio S, Cittadini A, Sabatini D, Merola B, Colao AM, Biondi B, Lombardi G, Sacci L 1993 Evidence for biventricular involvement in acromegaly: a Doppler echocardiographic study. *Eur Heart J* 14:26-33
145. Foster J, Rich CB, Florini JR. Insulin-like growth factor I, somatomedin C, induces the synthesis of tropoelastin in aortic tissue. 1987 *Collagen and Related Research*; 7: 161-169
146. Froesch ER, Schmid C, Schwander J, Zapf J 1985 Action of insulin-like growth factors. *Annu Rev Physiol* 47:443-467.
147. Harris PJ, Navar LG 1985 Tubular transport responses to angiotensin. *Am J Physiol* 248:F621-F630
148. Hasdai H, Rizza RA, Holmes DR, Richardson DM, Cohen P, Lerman A. Insulin and insulin-like growth factor cause coronary vasorelaxation in vitro. 1998 *Hypertension*; 32: 228-234
149. Hayward RP, Emanuel RW, Nabarro JDN 1987 Acromegalic heart disease: influence of treatment of the acromegaly on the heart. *Q J Med* 62:41-58
150. Hoffman DM, Crampton L, Sernia C, Nguyen TV, Ho KK 1996 Short term growth hormone (GH) treatment of GH-deficient adults increases body sodium and extracellular water, but not blood pressure. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1123-1128
151. Ikkos D, Luft R, Sjögren B 1954 Body water and sodium in patients with acromegaly. *J Clin Invest* 33:989-994
152. Isaksson OG, Lindahl A, Nilsson A, Isgaard J 1988 Action of growth hormone: current views. *Acta Paediatr Stand* 343:12-18
153. Ito H, Hiroe M, Hirata Y, Motoyoshi T, Adachi S, Masayoshi S, Koike A, Nogami A, Marumo F 1993 Insulin like growth factor- I induces hypertrophy with enhanced expression of muscle specific genes in cultured rat cardiomyocytes. *Circulation* 87:1715-1721
154. Johannsson G, Sverrisdóttir YB, Ellegarrd L, Lundberg PA, Herlitz H. GH Increases Extracellular Volume by Stimulating Sodium Reabsorption in the Distal Nephron and Preventing Pressure Natriuresis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 87(4):1743-1749.
155. Kahaly G, Stover C, Beyer J, Mohr-Kahaly S 1992 Relation of endocrine and cardiac findings in acromegalics. *J Endocrinol Invest* 15:13-18
156. Karlberg BE, Ottosson AM 1982 Acromegaly and hypertension: role of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Acta Endocrinol (Copenh)* 100:581-587
157. Lie JT, Grossman SJ 1980 Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. *Am Heart J* 100:41-52
158. Mayoux E, Ventura-Clapier R, Timsit J, Behar-Cohen Hoffmann C, Mercadier J-J 1993 Mechanical properties of rat cardiac skinned fibers are altered by chronic growth hormone hypersecretion. *Circ Res* 72:57-64.
159. McGuffin Jr WL, Sherman BM, Roth J, Gorden P, Kahn CR, Roberts WC, Frommer PL 1974 Acromegaly and cardiovascular disorders. A prospective study. *Ann Intern Med* 81:11-18
160. Minniti G, Moroni C, Jaffrain-Rea ML, Bondanini F, Gulino A, Cassone R, Tamburrano G. Prevalence of hypertension in acromegalic patients: clinical measurement versus 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998 Feb;48(2):149-52.

161. Møller J, Møller N, Frandsen E, Wolthers T, Jørgensen JOL, Christiansen JS 1997 Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system prevents growth hormone-induced fluid retention in humans. *Am J Physiol* 272(5 Pt 1):E803– E808
162. Møller N, Schmitz O, Jørgensen JOL, Astrup J, Bak JF, Christensen SE, Alberti KGMM, Weeke J 1992 Basal- and insulin-stimulated substrate metabolism in patients with active acromegaly before and after adenomectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 74:1012- 1019
163. Mulatero P, Veglio F, Maffei P, Bondanelli M, Bovio S, Daffara F, Leotta G, Angeli A, Calvo C, Martini C, Uberti E, Terzolo M 2006 CYP 11B2-344T/C gene polymorphism and blood pressure in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* doi:10.1210/jc.2006-0049
164. Murphy LJ, Bell GI, Friesen HG 1987 Growth hormone stimulates sequential induction of c-myc and insulin-like growth factor I expression in vivo. *Endocrinology* 120:1806-1812
165. Pyörälä K 1979 Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary artery disease: results from two population studies in Finland. *Diabetes Care* 2:131-141
166. Rizzoni D, Porteri E, Giustina A, De Ciuceis C, Sleiman I, Boari GEM, Castellano M, Muiesan ML, Bonadonna S, Burattin A, Cerudelli B, Agabiti-Rosei E. Acromegalic patients show the presence of hypertrophic remodeling of subcutaneous small resistance arteries. 2004 *Hypertension*, 43, 562-565.
167. Soszynski P, Slowinska-Szrednicka J, Zgliczynski S. Increased activity of digoxin-like substance in low renin hypertension in acromegaly. *Clin Exp Hypertens A* 1990; 12(4):533-49
168. Straus DS 1984 Growth-stimulatory actions of insulin in vitro and in vivo. *Endocr Rev* 5:356-367
169. Underwood LE, Van Wyk JJ 1992 Normal and aberrant growth. In: Wilson JD, Foster DW (eds) *Textbook of Endocrinology*, ed 8. WB Saunders Co, Philadelphia, pp 1079-1138.
170. Vitale G, Pivonello R, Auremma R, Guerra E, Milone F, Savastano S, Lombardi G, Colao A. Hypertension in acromegaly and in the normal population : prevalence and determinants. 2005 *Clinical endocrinology*; 63: 470-476
171. Wright AD, Hill DM, Lowy C, Fraser TR 1970 Mortality in acromegaly. *Q J Med* 39:1-18. Hejtmancik MR, Bradfield JY, Herrmann GR 1951 Acromegaly and the heart: a clinical and pathological study. *Ann Intern Med* 34:1445-1446
172. Начев Е, Г. Кирилов, Й. Матрозова, Ю. Андреева, К. Калинов, С. Захаријева. Честота на артериалната хипертония при акромегалия и хуморални фактори, участващи в нейната генеза. *Ендокринология* 2009, т. XIV ,№ 3, 156-167
173. Belgore FM, Blann AD, Li-Saw-Hee FL, Beevers DG, Lip GY. Plasma levels of vascular endothelial growth factor and its soluble receptor (sFlt-1) in essential hypertension. *Am J Cardiol* 2001; 87(6): 805-7.
174. Bożena Badzyska and Janusz Sadowski. Opposed effects of prostaglandin E2, on perfusion of rat renal cortex and medulla, interactions with the rennin- angiotensin system. *Experimental physiology*, 2008; 93(12):1292-1302.
175. Chin E, J Zhou, CA Bondy. Renal growth hormone receptor gene expression: relationship to renal insulin-like growth factor system. *Endocrinology* 1992; 131:3061–3066.
176. Chin Jia Lin, B Mendonca, A Lucon, I Guazzelli, W Nicolau, S Villarse. Growth hormone receptor messenger ribonucleic acid in normal and pathologic human adrenocortical tissues- an analysis by quantitative polymerase chain reaction technique. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997; 82:2671-2676.
177. DiBona GF, U Kopp. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997; 77:75–197.
178. Hariawala MD, Horowitz JR, Esakof D, Sheriff DD, Walter DH, Keyt B, Isner JM, Symes JF.. VEGF improves myocardial blood flow but produces EDRF-mediated hypotension in porcine hearts. *J Surg Res* 1996; 63: 77–82.
179. Harris PJ, LG Navar. Tubular transport responses to angiotensin. *Am J Physiol* 1985; 248:F621–F630.
180. Hoffman DM, L Crampton, C Sernia, TV Nguyen, KK Ho. Short term growth hormone (GH) treatment of GH-deficient adults increases body sodium and extracellular water, but not blood pressure. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1123–1128.
181. Ikkos D, R Luft, B Sjögren. Body water and sodium in patients with acromegaly. *J Clin Invest* 1954; 33:989–994.
182. Johannsson G, YB Sverrisdóttir, L Ellegård, PA Lundberg, H Herlitz. GH Increases Extracellular Volume by Stimulating Sodium Reabsorption in the Distal Nephron and Preventing Pressure Natriuresis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(4):1743–1749.

183. Karlberg BE, AM Ottosson. Acromegaly and hypertension: role of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982; 100:581–587.
184. Katoh R. Angiogenesis in endocrine glands: special reference to the expression of vascular endothelial growth factor. *Microsc Res Tech* 2003; 60: 181-185.
185. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217.
186. Mercado M, Davila N, Mcleod JF, Bauman G. Distribution of growth hormone receptor messenger ribonucleid acid containing and lacking exon 3 in human tissues. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994; 78:731-735.
187. Møller J, N Møller, E Frandsen, T Wolthers, JOL Jørgensen, JS Christiansen. Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system prevents growth hormone-induced fluid retention in humans. *Am J Physiol* 1997; 272(5 Pt 1):E803– E808.
188. Møller N, ØSchmitz, JOL Jørgensen, J Astrup, JF Bak, SE Christensen, KGMM Alberti, J Weeke Basal- and insulin-stimulated substrate metabolism in patients with active acromegaly before and after adenomectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:1012- 1019
189. Nagai Y, Ando H, Nohara E, Yamashita H, Takamura T, Kobayashi K. Plasma levels of vascular endothelial growth factor in patients with acromegaly. *Horm Metab Res*. 2000 Aug; 32(8): 326-9.
190. Silha JV, Krsek M, Huna V, Marek J, Weiss V, Jeskova J, Rosicka M, Jarkovska Z, Murphy LJ. The effects of growth hormone status on circulating levels of vascular endothelial growth factors. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Jul; 63(1): 79-86.
191. van der Zee R, Murohara T, Luo Z, Zollmann F, Passeri J, Lekutat C, Isner JM Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor augments nitric oxide release from quiescent rabbit and human vascular endothelium. *Circulation* 1997; 95: 1030–1037.
192. Zaharieva S, Andreeva M, Andonova K. Effect of sodium depletion on the renin- angiotensin-aldosterone system and renal prostaglandins in acromegalic patients. *Exp Clin Endocrinology*, 1990; 96(2):213-218.
193. Courville C, VR Mason. The heart in acromegaly. *Arch Intern Med* 1998; 61:704-713.
194. Colao A, Pivonello R, Grasso L, Auriemma RS, Galdiero M, Savastano S and Lombardi G. Determinants of cardiac disease in newly diagnosed patients with acromegaly: results of a 10 year survey study. *European Journal of Endocrinology* (2011) 165 713–721
195. Ito H, Hiroe M, Hirata Y, Motoyoshi T, Adachi S, Masayoshi S, Koike A, Nogami A, Marumo F 1993 Insulin like growth factor- I induces hypertrophy with enhanced expression of muscle specific genes in cultured rat cardiomyocytes. *Circulation* 871715-1721
196. Mayoux E, Ventura-Clapier R, Timsit J, Behar-Cohen Hoffmann C, Mercadier J-J 1993 Mechanical properties of rat cardiac skinned fibers are altered by chronic growth hormone hypersecretion. *Circ Res* 72~57-64.
197. Fazio S, Cittadini A, Sabatini D, Merola B, Colao AM, Biondi B, Lombardi G, Sacci L 1993 Evidence for biventricular involvement in acromegaly: a Doppler echocardiographic study. *Eur Heart J* 14:26-33
198. Hasdai H, Rizza RA, Holmes DR, Richardson DM, Cohen P, Lerman A. Insulin and insulin-like growth factor cause coronary vasorelaxation in vitro. 1998 *Hypertension*; 32: 228-234
199. Stout RW 1990 Insulin and atheroma. 20-yr perspective. *Diabetes Care* 13:631-654
200. Unger RH, Foster DW 1992 Diabetes mellitus. In: Wilson JD, Foster DW (eds) *Textbook of Endocrinology*, ed 8. WB Saunders Co, Philadelphia, pp 1255-1333
201. Møller N, Schmitz Ø, Jørgensen JOL, Astrup J, Bak JF, Christensen SE, Alberti KGMM, Weeke J 1992 Basal- and insulin-stimulated substrate metabolism in patients with active acromegaly before and after adenomectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 74:1012- 1019
202. Pyorala K 1979 Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary artery disease: results from two population studies in Finland. *Diabetes Care* 2:131-141
203. Wright AD, Hill DM, Lowy C, Fraser TR 1970 Mortality in acromegaly. *Q J Med* 39:1-18. Hejtmancik MR, Bradfield JY, Herrmann GR 1951 Acromegaly and the heart: a clinical and pathological study. *Ann Intern Med* 34:1445-1446
204. Straus DS 1984 Growth-stimulatory actions of insulin in vitro and in vivo. *Endocr Rev* 5:356-367
205. Златарева Н., Захариева С., Начев Е. 2004 Акромегална кардиомиопатия. *Ендокринология*; 2, 73-80.
206. Bertoni PD, Morandi G 1985 Impaired left ventricular diastolic function in acromegaly: an echocardiographic study. *Acta Cardiol* 42:1-10

207. Fazio S, Cittadini A, Cuocolo A, Merola B, Sabatini D, Nicolai E, Colao A, Biondi B, Lombardi G, Saccl L 1994 Impaired cardiac performance is a distinct feature of uncomplicated acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 79:441-446.
208. Hayward RP, Emanuel RW, Nabarro JDN 1987 Acromegalic heart disease: influence of treatment of the acromegaly on the heart. *Q J Med* 62:41-58
209. McGuffin Jr WL, Sherman BM, Roth J, Gorden P, Kahn CR, Roberts WC, Frommer PL 1974 Acromegaly and cardiovascular disorders. A prospective study. *Ann Intern Med* 81:11-18
210. Chanson P, Timsit J, Masquet C, Warnet A, Guillausseau P-J, Birman P, Harris AG, Lubetzki J 1990 Cardiovascular effects of the somatostatin analog octreotide in acromegaly. *Ann Intern Med* 113:921-925.
211. David A, Hwa V, Metherell LA, Netchine I, Camacho-Hübner C, Clark AJ, Rosenfeld RG & Savage MO. Evidence for a continuum of genetic, phenotypic, and biochemical abnormalities in children with growth hormone insensitivity. *Endocrine Reviews* 2011 32 472–497. (<https://doi.org/10.1210/er.2010-0023>)
212. Albertsson-Wikland K, Rosberg S, Karlberg J & Groth T. Analysis of 24-hour growth hormone profiles in healthy boys and girls of normal stature: relation to puberty. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1994 78 1195–1201. (<https://doi.org/10.1210/jcem.78.5.8175978>)
213. Le Roith D, Bondy C, Yakar S, Liu JL & Butler A. The somatomedin hypothesis: 2001. *Endocrine Reviews* 2001 22 53–74. (<https://doi.org/10.1210/edrv.22.1.0419>)
214. Baron J, Säwendahl L, De Luca F, Dauber A, Phillip M, Wit JM & Nilsson O. Short and tall stature: a new paradigm emerges. *Nature Reviews: Endocrinology* 2015 11 735–746. (<https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.165>)
215. Hwa V, Oh Y & Rosenfeld RG. The insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP) superfamily. *Endocrine Reviews* 1999 20 761–787. (<https://doi.org/10.1210/edrv.20.6.0382>)
216. Ranke MB. Insulin-like growth factor binding-protein-3 (IGFBP-3). *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 29 701–711. (<https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.06.003>)
217. Johnson MA & Firth SM. IGFBP-3: a cell fate pivot in cancer and disease. *Growth Hormone and IGF Research* 2014 24 164–173. (<https://doi.org/10.1016/j.ghir.2014.04.007>)
218. Weber MM, Auernhammer CJ, Lee PD, Engelhardt D & Zachoval R. Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in adult patients with severe liver disease before and after orthotopic liver transplantation. *Hormone Research* 2002 57 105–112. (<https://doi.org/10.1159/000057960>)
219. Leung KC, Doyle N, Ballesteros M, Waters MJ & Ho KK. Insulin regulation of human hepatic growth hormone receptors: divergent effects on biosynthesis and surface translocation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000 85 4712–4720. (<https://doi.org/10.1210/jcem.85.12.7017>)
220. Purandare A, Co Ng L, Godil M, Ahnn SH & Wilson TA. Effect of hypothyroidism and its treatment on the IGF system in infants and children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2003 16 35–42. (<https://doi.org/10.1515/jpem.2003.16.1.35>)
221. Meinhardt UJ & Ho KK. Modulation of growth hormone action by sex steroids. *Clinical Endocrinology* 2006 65 413–422. (<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02676.x>)
222. Hawkes CP & Grimberg A. Insulin-like growth factor-I is a marker for the nutritional state. *Pediatric Endocrinology Reviews* 2015 13 499–511.
223. Jansson UH, Kristiansson B, Magnusson P, Larsson L, Albertsson-Wikland K & Bjarnason R. The decrease of IGF-I, IGF-binding protein-3 and bone alkaline phosphatase isoforms during gluten challenge correlates with small intestinal inflammation in children with coeliac disease. *European Journal of Endocrinology* 2001 144 417–423. (<https://doi.org/10.1530/eje.0.1440417>)
224. Stoving RK, Hangaard J, Hagen C & Flyvbjerg A. Low levels of the 150-kD insulin-like growth factor binding protein 3 ternary complex in patients with anorexia nervosa: effect of partial weight recovery. *Hormone Research* 2003 60 43–48. (<https://doi.org/10.1159/000070826>)
225. Fazeli PK & Klibanski A. Determinants of GH resistance in malnutrition. *Journal of Endocrinology* 2014 220 R57–R65. (<https://doi.org/10.1530/JOE-13-0477>)
226. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleimberg D, Clemmons D, Chanson P, Laws E, Schlechte J, Vance ML, Ho K, Giustina A (2009) Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 94:1509–1517
227. Clayton RN (2003) Cardiovascular function in acromegaly. *Endocr Rev* 24:272–274

228. Melmed S (2006) Medical progress: acromegaly. *New Engl J Med* 355:2558–2573
229. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G (2004) Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management. *Endocr Rev* 25:102–152
230. Giustina A, Boni E, Romanelli G, Grassi V, Giustina G (1995) Cardiopulmonary performance during exercise in acromegaly, and the effects of acute suppression of growth hormone hypersecretion with octreotide. *Am J Cardiol* 75:1042–1047
231. Kahaly G, Olshausen KV, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Boor S, Beyer J, Meyer J (1992) Arrhythmia profile in acromegaly. *Eur Heart J* 13(1):51–56
232. Colao A, Spinelli L, Marzullo P, Pivonello R, Petretta M, Di Somma C, Vitale G, Bonaduce D, Lombardi G (2003) High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: an observational, analytical, case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 88(7):3196–3201
233. Colao A, Pivonello R, Galderisi M, Cappabianca P, Auriemma RS, Galdiero M, Cavallo LM, Esposito F, Lombardi G (2008) Impact of treating acromegaly first with surgery or somatostatin analogs on cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 93(7):2639–2646
234. Colao A, Marzullo P, Cuocolo A, Spinelli L, Pivonello R, Bonaduce D, Salvatore M, Lombardi G (2003) Reversal of acromegalic cardiomyopathy in young but not in middle-aged patients after 12 months of treatment with the depot longacting somatostatin analogue octreotide. *Clin Endocrinol* 58:169–176
235. Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G (2001) Growth hormone and the heart. *Clin Endocrinol* 54:137–154
236. Isgaard J, Tivesten A, Friberg P, Bengtsson BA (1999) The role of the GH/IGF-I axis for the cardiac function and structure. *Horm Metab Res* 31:50–54
237. Isgaard J, Nilsson A, Vickman K, Isaksson, OGP (1989) Growth hormone regulates the level of insulin-like growth factor-1 mRNA in rats skeletal muscle. *J Endocrinol* 120:107–112
238. Delafontaine P (1995) Insulin-like growth factor I and its binding proteins in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 30:825–834
239. Han VK, D'Ercole AJ, Lund PK (1987) Cellular localization of somatomedin (insulin-like growth factor) messenger RNA in the human fetus. *Science* 236:193–197
240. Cittadini A, Stromer H, Katz SE, Clark R, Moses AC, Morgan JP, Douglas PS (1996) Differential cardiac effects of growth hormone and insulin-like growth factor-I in the rat. A combined in vivo and in vitro evaluation. *Circulation* 93:800–809
241. Lu C, Schwartzbauer G, Sperling MA, Devaskar SU, Thamocharan S, Robbins PD, McTiernan CF, Liu JL, Jiang J, Frank SJ, Menon RK (2001) Demonstration of direct effects of growth hormone on neonatal cardiomyocytes. *J Biol Chem* 276:22892–22900
242. Vetter U, Kupferschmid C, Lang D, Pents S (1988) Insulin-like growth factors and insulin increase the contractility of neonatal rat cardiocytes in vitro. *Basic Res Cardiol* 83:647–654
243. Brüel A, Christoffersen TE, Nyengaard JR (2007) Growth hormone increases the proliferation of existing cardiac myocytes and the total number of cardiac myocytes in the rat heart. *Cardiovasc Res* 76(3):400–408
244. Lombardi G, Colao A, Marzullo P, Ferone D, Longobardi S, Esposito V, Merola B (1997) Is growth hormone bad for your heart? Cardiovascular impact of GH deficiency and of acromegaly. *J Endocrinol* 155:S33
245. Courville C, Mason VR (1938) The heart in acromegaly. *Arch Int Med* 61:704
246. Hejtmancik MR, Bradfield JY, Herrmann GR (1951) Acromegaly and the heart: a clinical and pathologic study. *Ann Intern Med* 34:1445
247. Lie JT, Grossman SJ (1980) Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. *Am Heart J* 100:41
248. Hayward RP, Emanuel RW, Nabarro, J.D.N. (1987) Acromegalic heart disease: influence of treatment of the acromegaly on the heart. *Q J Med* 62:41
249. Bogazzi F, Lombardi M, Strata E, Aquaro G, Di Bello V, Cosci C, Sardella C, Talini E, Martino E (2008) High prevalence of cardiac hypertrophy without detectable signs of fibrosis in patients with untreated active acromegaly: an in vivo study using magnetic resonance imaging. *Clin Endocrinol* 68(3):361–368
250. dos Santos Silva CM, Gottlieb I, Volschan I, Kasuki L, Warszawski L, Balarini Lima GA, Xavier SS, Pedrosa RC, Neto LV, Gadelha MR (2015) Low frequency of cardiomyopathy using cardiac magnetic resonance imaging in an acromegaly contemporary cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 100(12):4447–4455

251. Rabkin E, Aikawa M, Stone JR, Fukumoto Y, Libby P, Schoen FJ (2001) Activated myofibroblasts express catabolic enzymes and mediate matrix re-modeling in myxomatous heart valves. *Circulation* 104:2525–2253
252. Feelders RA, Savelkoul HF, de Herder WW, Hooijkaas H, Lamberts SW (2002) The cytokine network in acromegaly before and after pituitary surgery: growth hormone excess is associated with a reversible shift to the T-helper 1 cytokine response. Program of the 84th Annual Meeting of The Endocrine Society, San Francisco, CA, p 76 (Abstract OR8-5)
253. Pereira AM, van Thiel SW, Lindner JR, Roelfsema F, van der Wall EE, Morreau H, Smit JW, Romijn JA, Bax JJ (2004) Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 89:71–75
254. van der Klaauw AA, Bax JJ, Roelfsema F, Bleeker GB, Holman ER, Corssmit EP, van der Wall EE, Smit JW, Romijn JA, Pereira AM (2006) Uncontrolled acromegaly is associated with progressive mitral valvular regurgitation. *Growth Horm IGF Res* 16:101–107
255. Colao A, Grasso LF (2011) Aortic root ectasia in patients with acromegaly: an emerging complication. *Clin Endocrinol* 75(4):420–421
256. Casini AF, Neto LV, Fontes R, França RF, Xavier SS, Gadelha MR (2011) Aortic root ectasia in patients with acromegaly: experience at a single center. *Clin Endocrinol* 75:495–500
257. van der Klaauw AA, Bax JJ, Smit JW, Holman ER, Delgado V, Bleeker GB, Biermasz NR, Roelfsema F, Romijn JA, Pereira AM (2008) Increased aortic root diameters in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* 159:97–103
258. Vitale G, Pivonello R, Lombardi G, Colao A (2004) Cardiac abnormalities in acromegaly. Pathophysiology and implications for management. *Treat Endocrinol* 3(5):309–318
259. Warszawski L, Kasuki L, Sá R, Dos Santos Silva CM, Volschan I, Gottlieb I, Pedrosa RC, Gadelha MR (2016) Low frequency of cardiac arrhythmias and lack of structural heart disease in medically-naïve acromegaly patients: a prospective study at baseline and after 1 year of somatostatin analogs treatment. *Pituitary* 19(6):582–589
260. Kırış A, Erem C, Turan OE, Civan N, Kırış G, Nuhuğlu I, Ilter A, Ersöz HO, Kutlu M (2013) Left ventricular synchronicity is impaired in patients with active acromegaly. *Endocr* 44:200–206
261. Colao A, Pivonello R, Grasso LF, Auriemma RS, Galdiero M, Savastano S, Lombardi G (2011) Determinants of cardiac disease in newly diagnosed patients with acromegaly: results of a 10 year survey study. *Eur J Endocrinol* 165(5):713–721
262. Andersson IJ, Johansson ME, Wickman A, Bohlooly-Y M, Klintland N, Caidahl K, Gustafsson M, Borén J, Gan LM, Bergström G (2006) Endothelial dysfunction in growth hormone transgenic mice. *Clin Sci* 110(2):217–225
263. Anagnostis P, Efstathiadou ZA, Gougoura S, Polyzos SA, Karathanasi E, Dritsa P, Kita M, Koukoulis GN (2013) Oxidative stress and reduced antioxidative status, along with endothelial dysfunction in acromegaly. *Horm Metab Res* 45(4):314–318
264. Ronconi V, Giacchetti G, Mariniello B, Camilletti A, Mantero F, Boscaro M, Vignini A, Mazzanti L (2005) Reduced nitric oxide levels in acromegaly: cardiovascular implications. *Blood Press* 14(4):227–232
265. Kirilov G, Zacharieva S, Alexandrov AS, Lozanov V, Mitev V (2009) Increased plasma endothelin level as an endothelial marker of cardiovascular risk in patients with active acromegaly: a comparison with plasma homocysteine. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 31(7):457–461
266. Baykan M, Erem C, Gedikli O, Hacıhasanoğlu A, Erdogan T, Kocak M, Kaplan S, Korkmaz L, Celik S (2009) Impairment in flow-mediated vasodilatation of the brachial artery in acromegaly. *Med Princ Pract* 18(3):228–232
267. Paisley AN, Izzard AS, Gemmell I, Cruickshank K, Trainer PJ, Heagerty AM (2009) Small vessel remodeling and impaired endothelial-dependent dilatation in subcutaneous resistance arteries from patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 94(4):1111–1117
268. Topaloglu O, Sayki Arslan M, Turak O, Ginis Z, Sahin M, Cebeci M, Ucan B, Cakir E, Karbek B, Ozbek M, Cakal E, Delibasi T (2014) Three noninvasive methods in the evaluation of subclinical cardiovascular disease in patients with acromegaly: epicardial fat thickness, aortic stiffness and serum cell adhesion molecules. *Clin Endocrinol* 80(5): 726–734
269. Schiavon F, Maffei P, Martini C, De Carlo E, Fais C, Todesco S, Siculo N (1999) Morphologic study of microcirculation in acromegaly by capillaroscopy. *J Clin Endocrinol Metab* 84:3151–3155
270. Brevetti G, Marzullo P, Silvestro A, Pivonello R, Oliva G, di Somma C, Lombardi G, Colao A (2002) Early vascular alterations in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 87:3174–3179

271. Colao A, Spiezia S, Cerbone G, Pivonello R, Marzullo P, Ferone D, Di Somma C, Assanti AP, Lombardi G (2001) Increased arterial intima-media thickness by B-M mode echodoppler ultrasonography in acromegaly. *Clin Endocrinol* 54:515–524
272. Kartal I, Oflaz H, Pamukçu B, Meriç M, Aral F, Ozbey N, Alagöl F (2010) Investigation of early atherosclerotic changes in acromegalic patients. *Int J Clin Pract* 64:39–44
273. Paisley AN, Banerjee M, Rezai M, Schofield RE, Balakrishnannair S, Herbert A, Lawrance JA, Trainer PJ, Cruickshank JK (2011) Changes in arterial stiffness but not carotid intimal thickness in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 96:1486–1492
274. Bogazzi F, Battolla L, Spinelli C, Rossi G, Gavioli S, Di Bello V, Cosci C, Sardella C, Volterrani D, Talini E, Pepe P, Falaschi F, Mariani G, Martino E (2007) Risk factors for development of coronary heart disease in patients with acromegaly: a fiveyear prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 92:4271–4277
275. Akutsu H, Kreutzer J, Wasmeier G, Ropers D, Rost C, Möhlig M, Wallaschofski H, Buchfelder M, Schöfl C (2010) Acromegaly per se does not increase the risk for coronary artery disease. *Eur J Endocrinol* 162:879–886
276. Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, Nicolai E, Ferone D, Della Morte AM, Pivonello R, Salvatore M, Lombardi G (2001) Is the acromegalic cardiomyopathy reversible? Effect of 5-year normalization of growth hormone and insulin-like growth factor levels on cardiac performance. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1551–1557
277. Akgul E, Tokgozoglu SL, Erbas T, Kabakci G, Aytemir K, Haznedaroglu I, Oto A, Kes SS (2010) Evaluation of the impact of treatment on endothelial function and cardiac performance in acromegaly. *Echocardiography* 27(8):990–996
278. Sakai H, Tsuchiya K, Nakayama C, Iwashima F, Izumiyama H, Doi M, Yoshimoto T, Tsujino M, Yamada S, Hirata Y (2008) Improvement of endothelial dysfunction in acromegaly after transsphenoidal surgery. *Endocr J* 55(5):853–859
279. Colao A, Auriemma RS, Galdiero M, Lombardi G, Pivonello R (2009) Effects of initial therapy for five years with somatostatin analogs for acromegaly on growth hormone and insulin-like growth factor-I levels, tumor shrinkage, and cardiovascular disease: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 94(10):3746–3756
280. Annamalai AK, Webb A, Kandasamy N, Elkhawad M, Moir S, Khan F, Maki-Petaja K, Gayton EL, Strey CH, O'Toole S, Ariyaratnam S, Halsall DJ, Chaudhry AN, Berman L, Scoffings DJ, Antoun NM, Dutka DP, Wilkinson IB, Shneerson JM, Pickard JD, Simpson HL, Gurnell M (2013) A comprehensive study of clinical, biochemical, radiological, vascular, cardiac, and sleep parameters in an unselected cohort of patients with acromegaly undergoing presurgical somatostatin receptor ligand therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 98(3):1040–1050
281. Colao A, Marzullo P, Ferone D, Spinelli L, Cuocolo A, Bonaduce D, Salvatore M, Boerlin V, Lancranjan I, Lombardi G (2000) Cardiovascular effects of depot long-acting somatostatin analog Sandostatin LAR in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3132–3140
282. Giustina A, Casanueva FF, Cavagnini F, Chanson P, Clemmons D, Frohman LA, Gaillard R, Ho K, Jaquet P, Kleinberg DL, Lamberts SW, Lombardi G, Sheppard M, Strasburger CJ, Vance ML, Wass JA, Melmed S; The Pituitary Society and the European Neuroendocrine Association (2003) Diagnosis and treatment of acromegaly complications. *J Endocrinol Invest* 26:1242–1247
283. Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, Nicolai E, Ferone D, Florimonte L, Salvatore M, Lombardi G (1999) Effects of one-year treatment with octreotide on cardiac performance in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 84:17–23
284. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, De Martino MC, Bidlingmaier M, Briganti F, Tortora F, Burman P, Kourides IA, Strasburger CJ, Lombardi G (2006) Efficacy of 12-month treatment with the GH receptor antagonist pegvisomant in patients with acromegaly resistant to long-term, high-dose somatostatin analog treatment: effect on IGF-I levels, tumor mass, hypertension and glucose tolerance. *Eur J Endocrinol* 154(3):467–477
285. Auriemma RS, Pivonello R, De Martino MC, Cudemo G, Grasso LF, Galdiero M, Perone Y, Colao A (2012) Treatment with GH receptor antagonist in acromegaly: effect on cardiac arrhythmias. *Eur J Endocrinol* 168(1):15–22
286. De Martino MC, Auriemma RS, Brevetti G, Vitale G, Schiano V, Galdiero M, Grasso L, Lombardi G, Colao A, Pivonello R (2010) The treatment with growth hormone receptor antagonist in acromegaly: effect on vascular structure and function in patients resistant to somatostatin analogues. *J Endocrinol Invest* 33(9):663–670

287. Pivonello R, Galderisi M, Auriemma RS, De Martino MC, Galdiero M, Ciccarelli A, D'Errico A, Kourides I, Burman P, Lombardi G, Colao A (2007) Treatment with growth hormone receptor antagonist in acromegaly: effect on cardiac structure and performance. *J Clin Endocrinol Metab* 92(2):476-482
288. Auriemma RS, Grasso LF, Galdiero M, Galderisi M, Pivonello C, Simeoli C, De Martino MC, Ferrigno R, Negri M, de Angelis C, Pivonello R, Colao A (2016) Effects of long-term combined treatment with somatostatin analogues and pegvisomant on cardiac structure and performance in acromegaly. *Endocrine* (Epub ahead of print)
289. Kasayama S, Otsuki M, Takagi M et al (2000) Impaired-cell function in the presence of reduced insulin sensitivity determines glucose tolerance status in acromegalic patients. *Clin Endocrinol* 52:549-555
290. Kasagi K, Shimatsu A, Miyamoto S, Misaki T, Sakahara H, Konishi J. Goiter associated with acromegaly: sonographic and scintigraphic findings of the thyroid gland. *Thyroid* 1999; 9: 791-6.
291. Cannavo S, Squadrito S, Finocchiaro MD, et al. Goiter and impairment of thyroid function in acromegalic patients: basal evaluation and follow-up. *Horm Metab Res* 2000; 32: 190-5.
292. Gasperi M, Martino E, Manetti L, et al. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian multicenter study. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 240-5.
293. Herrmann BL, Baumann H, Janssen OE, Görges R, Schmid KW, Mann K. Impact of disease activity on thyroid disease in patients with acromegaly: basal evaluation and follow-up. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112: 225-30.
294. Cheung NW, Boyages SC. The thyroid gland in acro - megaly: an ultrasonographic study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46: 545-9.
295. Chanson P, Salenave S. Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 25: 3-17.
296. Unnikrishnan AG, Agrawal NK, Kumar R, Thazhath SS, Reddy DV, Singh SK. Toxic thyroid adenoma and acro - megaly: an unusual association. *J Assoc Physicians India* 2003; 51: 412-3.
297. Tita P, Ambrosio MR, Scolio C, et al. High prevalence of differentiated thyroid carcinoma in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 161-7.
298. Wüster C, Steger G, Schmelzle A, Gottswinter J, Minne HW, Ziegler R. Increased incidence of euthyroid and hyper - thyroid goiters independently of thyrotropin in patients with acromegaly. *Horm Metab Res* 1991; 23: 131-4.
299. Burgos Peláez R, Simó Canonge R, Hernández-Pascual C, Mesa Manteca J. Acromegaly and Graves-Basedow disease. Report of 3 cases. *Med Clin (Barc)* 1994; 103: 179-80.
300. Saito T, Tojo K, Tajima N. Painless thyroiditis complicated by acromegaly. *Intern Med* 2010; 49: 167-70.
301. Cohen P. Overview of the IGF-I system. *Horm Res* 2006; 65 Suppl 1: 3-8.
302. Firth SM, Baxter RC. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. *Endocr Rev* 2002; 23: 824-54.
303. Holly J, Perks C. The role of insulin-like growth factor binding proteins. *Neuroendocrinology* 2006; 83: 154-60.
304. Jogie-Brahim S, Min HK, Oh Y. Potential of proteomics towards the investigation of the IGF-independent actions of IGFBP3. *Expert Rev Proteomics* 2005; 2: 71-86.
305. Bruchim I, Attias Z, Werner H. Targeting the IGF1 axis in cancer proliferation. *Expert Opin Ther Targets* 2009; 13: 1179-81.
306. Rolleston HD. The endocrine organs in health and dis - eases. Oxford University Press, London 1936.
307. Studer H, Peter HJ, Gerber H. Natural heterogeneity of thyroid cells: the basis for understanding thyroid function and nodular goitre growth. *Endocr Rev* 1989; 10: 125-35.
308. Scacchi M, Andrioli M, Carzaniga C, et al. Elastography evaluation of thyroid nodules in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 607-13.
309. Tramontano D, Cushing GW, Moses AC, Ingbar SH. Insulin-like growth factor-I stimulates the growth of rat thyroid cells in culture and synergizes the stimulation of DNA synthesis induced by TSH and Graves'-IgG. *Endocrinology* 1986; 119: 940-2.
310. Miyakawa M, Saji M, Tsushima T, Wakai K, Shizume K. Thyroid volume and serum thyroglobulin levels in patients with acromegaly: correlation with plasma insulin-like growth factor I levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 973-8.

311. Brzozowska M, Kinalska J, Krętownski A. The level of IGF1 and TGFbeta1 the blood serum and the thyroid size in children with normal ioduria. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wiek* 2005; 11: 215-20.
312. Völzke H, Friedrich N, Schipf S, et al. Association between serum insulin-like growth factor 1 levels and thyroid disorders in a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4039-45.
313. Takahashi S, Conti M, Van Wyk JJ. Thyrotropin potentiation of insulin-like growth factor-I dependent deoxyribonucleic acid synthesis in FRTL-5 cells: mediation by an autocrine amplification factor(s). *Endocrinology* 1990; 126: 736-45.
314. Cheung NW, Lou JC, Boyages SC. Growth hormone does not increase thyroid size in the absence of TSH: a study in adults with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1179-83.
315. Marzullo P, Cuocolo A, Ferone D, et al. Cardiac effect of thyrotoxicosis in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1426-32.
316. Sakane N, Yoshida T, Shimatsau A, Umekawa T, Kondo M. Octreotide and bromocriptine suppress thyroid hormone levels and thyroid nodule in an acromegalic patient with nontoxic autonomous goiter. *Endocr J* 1997; 44: 305-10.
317. Gemsenjäger E, Staub JJ, Girard J, Heitz P. Preclinical hyperthyroidism in multinodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab Res* 1976; 43: 810-6.
318. Mariotti S. Normal physiology of the hypothalamic-pituitary- thyroidal system and relation to the neural system and other endocrine gland. 2006; Chap 4. *Thyroid disease manager*. www.thyroidmanager.org
319. Lechan RM, Fekete C. The TRH neuron: a hypothalamic integrator of energy metabolism. *Prog Brain Res* 2006; 153: 209-35.
320. Roelfsema F, Biermasz NR, Frolich M, Keenan DM, Veldhuis JD, Romijn JA. Diminished and irregular thyro - tropin secretion with preserved diurnal rhythm in patients with active acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1945-50.
321. Lewis BM, Dieguez C, Lewis MD, Scanlon MF. Dopamine stimulates release of thyrotrophin-releasing hormone from perfused intact rat hypothalamus via hypothalamic D2-receptors. *J Endocrinol* 1987; 115: 419-24.
322. Hofland LJ, Lamberts SW. Somatostatin receptor in pituitary function, diagnosis and therapy. *Front Horm Res* 2004; 32: 235-52.
323. Seoane LM, Carro E, Tovar S, Casanueva FF, Dieguez C. Regulation of in vivo TSH secretion by leptin. *Regul Pept* 2000; 92: 25-9.
324. Chan JL, Heist K, DePaoli AM, Veldhuis JD, Mentzoros CS. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J Clin Invest* 2003; 111: 1409-21.
325. Légrádi G, Emerson CH, Ahima RS, Flier JS, Lechan RM. Leptin prevents fasting-induced suppression of pro - thyrotrophin-releasing hormone messenger ribonucleic acid in neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology* 1997; 138: 2569-76.
326. Schurgin S, Canavan B, Koutkia P, Depadi AM, Grins - poon S. Endocrine and metabolic effects of physiologic r-metHuLeptin administration during acute caloric deprivation in normal-weight women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5402-9.
327. Damjanović SS, Petakov MS, Raicević S, et al. Serum leptin levels in patients with acromegaly before and after correction of hypersomatotropism by transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 147-54.
328. Tan KC, Tso AW, Lam KS. Effect of sandostatin LAR on serum leptin levels in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 31-5.
329. Parkinson C, Whatmore AJ, Yates AP, et al. The effect of pegvisomant-induced serum IGF-I normalization on serum leptin levels in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 168-74.
330. Geelhoed-Duijvestijn PH, Roelfsema F, Schröder-van der Elst JP, van Doorn J, van der Heide. Effect of administration of growth hormone on plasma and intracellular levels of thyroxine and triiodothyronine in thyroidectomized thyroxine-treated rats. *J Endocrinol* 1992; 133: 45-9.
331. Geelhoed-Duijvestijn PH, Bussemaker JK, Roelfsema F. Changes in basal and stimulated TSH and other parameters of thyroid function in acromegaly after transsphenoidal surgery. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989; 121: 207-15.

332. Resmini E, Casu M, Patrone V, et al. Sympathovagal imbalance in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 115-20.
333. Akagi Y, Liu W, Zebrowski B, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor expression in human colon cancer by insulin-like growth factor-1. *Cancer Res* 1998; 58: 4008-14.
334. Bogazzi F, Manetti L, Bartalena L, et al. Thyroid vascularity is increased in patients with active acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 65-70.
335. Hirano H, Lopes MB, Laws ER Jr, et al. Insulin-like growth factor-1 content and pattern of expression correlates with histopathologic grade in diffusely infiltrating astro - cytomas. *Neurooncology* 1999; 1: 109-19.
336. Bermont L, Lamielle F, Fauconnet S, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor expression by insulinlike growth factor-1 in endometrial adenocarcinoma cells. *Int J Cancer* 2000; 85: 117-23. A survey to establish current methods of venous thromboembolism prophylaxis in stroke patients practiced by Polish neurologists AArrcchh MMeedd SScii 4, August / 2014 8459 Thyroid diseases in patients with acromegaly
337. Ain KB, Taylor KD. Somatostatin analogs affect pro - liferation of human thyroid carcinoma cell lines in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1097-102.
338. Boy C, Heusner TA, Poeppel TD, et al. 68Ga-DOTATOC PET/CT and somatostatin receptor (sst1-sst5) expression in normal human tissue: correlation of sst2 mRNA and SUVmax. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 1224-36.
339. Jenkins PJ. Cancers associated with acromegaly. *Neuro - endocrinology* 2006; 83: 218-23.
340. Baris D, Gridley G, Ron E, et al. Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark. *Cancer Causes Control* 2002; 13: 395-400.
341. Ruchala M, Szczepanek-Parulska E, Komorska-Piotro - wiak E. Diagnostyka i leczenie akromegalii. *Oncoreview* 2011; 4: 240-7.
342. Siegel G, Tomer Y. Is there an association between acromegaly and thyroid carcinoma? A critical review of the literature. *Endocr Res* 2005; 31: 51-8. 85. Balkany C, Cushing GW. An association between acro - megaly and thyroid carcinoma. *Thyroid* 1995; 5: 47-50.
343. Onoda N, Ohmura E, Tsushima T, et al. Autocrine role of insulin-like growth factor (IGF)-I in a human thyroid cancer cell line. *Eur J Cancer* 1992; 28A: 1904-9.
344. Kurimoto M, Fukuda I, Hizuka K, Takano K. The prevalence of benign and malignant tumors in patients with acro - megaly at single institute. *Endocr J* 2008; 55: 67-71.
345. Wong VW, Gurney H, Hazel JR. Multinodular goitre: an unusual case in a patient with acromegaly. *Intern Med J* 2008; 38: 742-3.
346. Jenkins PJ, Mukherjee A, Shalet SM. Does growth hormone cause cancer? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 115-21.
347. Villar A, Zurro J, de Luis DA, Cuéllar L, Terroba C, Romero E. Acromegaly, multinodular toxic goiter and papillary carcinoma of the thyroid, potential role of G proteins. *Ann Med Interna* 2002; 19: 79-80.
348. Gullu BE, Celik O, Nurperi G, Kadioglu P. Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly. *Pituitary* 2010; 13: 242-8.
349. Miyakawa M, Saji M, Tsushima T et al (1988) Thyroid volume and serum thyroglobulin levels in patients with acromegaly: correlation with plasma insulin-like growth factor 1 levels. *J Clin Endocrinol Metab* 67:973–978
350. Gotzsche LS, Flyvbjerg A, Marshall S et al (1991) The influence of growth hormone and thyroxine on iodothyronine deiodinase activity in the liver, kidney and brown adipose tissue in hypophysectomized rats. *Acta Endocrinol (Copenh)* 125:219–226
351. Roelfsema F, Frolich M (1991) Pulsatile thyrotropin release and thyroid function in acromegalics before and during subcutaneous octreotide infusion. *J Clin Endocrinol Metab* 72:77–82. doi:10.1210/jcem-72-1-77
352. Wuster C, Steger G, Schmelzle A et al (1991) Increased incidence of euthyroid and hyperthyroid goiters independently of thyrotropin in patients with acromegaly. *Horm Metab Res* 23:131–134. doi:10.1055/s-2007-1003632
353. Gasperi M, Martino E, Manetti L et al (2002) Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian multi-center study. *J Endocrinol Invest* 25:240–245. doi:10.1007/BF03343997
354. Marzullo P, Cuocolo A, Ferone D et al (2000) Cardiac effect of thyrotoxicosis in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 85:1426– 1432. doi:10.1210/jc.85.4.1426

355. Chanson P, Salenave S, Kamenicky P et al (2009) Acromegaly. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23:555–574. doi:10.1016/j.beem.2009.05.010
356. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G (2004) Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 25:102–152. doi:10.1210/er.2002-0022
357. Gatto F, Barbieri F, Castelletti L et al (2011) In vivo and in vitro response to octreotide LAR in a TSH-secreting adenoma: characterization of somatostatin receptor expression and role of subtype 5. *Pituitary* 14:141–147. doi:10.1007/s11102-010-0271-2
358. Lamberts SW, Zuyderwijk J, den Holder F et al (1989) Studies on the conditions determining the inhibitory effect of somatostatin on adrenocorticotropin, prolactin and thyrotropin release by cultured rat pituitary cells. *Neuroendocrinology* 50:44–50
359. Atkinson H, England JA, Rafferty A et al (2013) Somatostatin receptor expression in thyroid disease. *Int J Exp Pathol* 94:226–229. doi:10.1111/iepp.12024
360. Carvalho P, Lau E, Carvalho D (2015) Surgery induced hypopituitarism in acromegalic patients: a systematic review and meta-analysis of the results. *Pituitary* 18:844–860. doi:10.1007/s11102-015-0661-6
361. Sarkar S, Rajaratnam S, Chacko G, Chacko AG (2014) Endocrinological outcomes following endoscopic and microscopic transsphenoidal surgery in 113 patients with acromegaly. *Pituitary* (2017) 20:70–75 *Clin Neurol Neurosurg* 126:190–195. doi:10.1016/j.clineuro.2014.09.004
362. Berkmann S, Fandino J, Müller B et al (2012) Pituitary surgery: experience from a large network in Central Switzerland. *Swiss Med Wkly* 142:w13680. doi:10.4414/smw.2012.13680
363. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al (2015) 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. doi:10.1089/thy.2015.0020
364. Tode B, Serio M, Rotella CM et al (1989) Insulin-like growth factor-I: autocrine secretion by human thyroid follicular cells in primary culture. *J Clin Endocrinol Metab* 69:639–647
365. Cheung NW, Boyages SC (1997) The thyroid gland in acromegaly: an ultrasonographic study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 46:545–549. doi:10.1046/j.1365-2265.1997.1680985.x
366. Yoshinari M, Tokuyama T, Kuroda T et al (1992) Preserved thyroidal secretion of thyroxine in acromegalic patients with suppressed hypophyseal secretion of thyrotrophin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 36:355–360
367. Wolinski K, Czamywojtek A, Ruchala M (2014) Risk of thyroid nodular disease and thyroid cancer in patients with acromegaly—meta-analysis and systematic review. *PLoS ONE*. doi:10.1371/journal.pone.0088787
368. Dagdelen S, Cinar N, Erbas T (2014) Increased thyroid cancer risk in acromegaly. *Pituitary* 17:299–306. doi:10.1007/s11102-013-0501-5
369. Balkany C, Cushing GW (1995) An association between acromegaly and thyroid carcinoma. *Thyroid* 5:47–50. doi:10.1089/thy.1995.5.47
370. Dos Santos MCC, Nascimento GC, Nascimento AGC et al (2013) Thyroid cancer in patients with acromegaly: a case-control study. *Pituitary* 16:109–114. doi:10.1007/s11102-012-0383-y
371. de Uchoa HBDMP, Lima GAB, Correia LL et al (2013) Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: experience of a Brazilian center. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 57:685–690
372. Gullu BE, Celik O, Gazioglu N, Kadioglu P (2010) Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly. *Pituitary* 13:242–248. doi:10.1007/s11102-010-0224-9
373. Popovic V, Damjanovic S, Micic D et al (1998) Increased incidence of neoplasia in patients with pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 49:441–445. doi:10.1046/j.1365-2265.1998.00536.x
374. Barzilay J, Heatley GJ, Cushing GW (1991) Benign and malignant tumors in patients with acromegaly. *Arch Intern Med* 151:1629–1632
375. Davies L, Welch HG (2014) Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 140:317–322. doi:10.1001/jamaoto.2014.1
376. Ito Y, Miyauchi A (2015) Nonoperative management of low-risk differentiated thyroid carcinoma. *Curr Opin Oncol* 27:15–20. doi:10.1097/CCO.0000000000000143
377. Nabarro JDN. Acromegaly. *Clin Endocrinol*. 1987;26:481-512.
378. Orme SM, McNally RJQ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2730-4.
379. Popovic V, Damjanovic S, Micic D, Nesovic M, Djurovic M, Petakov M; and the Pituitary Study Group. Increased incidence of neoplasia in patients with pituitary adenomas. *Clin Endocrinol*. 1998;49:441-5.

380. Herrmann BL, Baumann H, Janssen OE, Görges R, Schmid KW, Mann K. Impact of disease activity on thyroid disease in patients with acromegaly: basal evaluation and follow up. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2004;112:225-30.
381. Ruchala M, Skiba A, Gurgul E, Uruski P, Wasko R, Sowinski J. The occurrence of thyroid focal lesions and a need for fine needle Thyroid diseases in acromegaly Copyright© ABE&M todos os direitos reservados. 690 *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013;57/9 aspiration biopsy in patients with acromegaly due to an increased risk of thyroid cancer. *Neuro Endocrinol Lett*. 2009;30(3):382-6.
382. Baris D, Gridley G, Ron E, Weiderpass E, Mellenkjaer L, Ekbom A, et al. Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark. *Cancer Causes Control*. 2002;13:395-400.
383. Barzilari J, Heatley GJ, Cushing GW. Benign and malignant tumors in patients with acromegaly. *Arch Intern Med*. 1991;151(8):1629- 32.
384. Marchisotti FG, Umeda LM, Zach PL, Saldanha MD, First OS, Liberman B. [Acromegaly and thyroid disease: prevalence of thyroid cancer]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005;49(5):843-9.
35. dos Santos MC, Nascimento GC, Nascimento AG, Carvalho VC, Lopes MH, Montenegro R, et al. Thyroid cancer in patients with acromegaly: a case control study. *Pituitary*. 2013;16(1):109-14.
385. Mercado, M. et al. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long- acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clin. Endocrinol*. 66, 859–868 (2007).
386. Melmed, S. et al. Rapid and sustained reduction of serum growth hormone and insulin- like growth factor-1 in patients with acromegaly receiving lanreotide Autogel therapy: a randomized, placebocontrolled, multicenter study with a 52 week open extension. *Pituitary* 13, 18–28 (2010).
387. Trainer, P. J. et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone- receptor antagonist pegvisomant. *N. Engl. J. Med*. 342, 1171–1177 (2000).
388. Murray, R. D. & Melmed, S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 93, 2957–2968 (2008).
389. Colao, A. et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head- to-head superiority study. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 99, 791–799 (2014).
390. Colao, A., Auriemma, R. S., Pivonello, R., Kasuki, L. & Gadelha, M. R. Interpreting biochemical control response rates with first- generation somatostatin analogues in acromegaly. *Pituitary* 19, 235–247 (2016).
391. Salvatori, R. et al. Effectiveness of self- or partneradministration of an extended- release aqueous- gel formulation of lanreotide in lanreotide- naive patients with acromegaly. *Pituitary* 13, 115–122 (2010).
392. Giustina, A. et al. High- dose intramuscular octreotide in patients with acromegaly inadequately controlled on conventional somatostatin analogue therapy: a randomised controlled trial. *Eur. J. Endocrinol*. 161, 331–338 (2009).
393. Giustina, A. et al. High- dose and high- frequency lanreotide autogel in acromegaly: a randomized, multicenter study. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 102, 2454–2464 (2017).
394. Gadelha, M. R. et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2, 875–884 (2014).
395. Melmed, S. New therapeutic agents for acromegaly. *Nat. Rev. Endocrinol*. 12, 90–98 (2016).
396. van der Lely, A. J. et al. Long- term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 97, 1589–1597 (2012).
397. Freda, P. U. et al. Long- term treatment with pegvisomant as monotherapy in patients with acromegaly: Experience from acrostudy. *Endocr. Pract*. 21, 264–274 (2015).
398. Ragonese, M. et al. How to improve effectiveness of pegvisomant treatment in acromegalic patients. *J. Endocrinol. Invest*. 41, 575–581 (2017).
399. Sievers, C. et al. Prediction of therapy response in acromegalic patients under pegvisomant therapy within the German ACROSTUDY cohort. *Pituitary* 18, 916–923 (2015).
400. Franck, S. E. et al. A multivariable prediction model for pegvisomant dosing: monotherapy and in combination with long- acting somatostatin analogues. *Eur. J. Endocrinol*. 176, 421–430 (2017).
401. van der Lely, A. J. et al. Treatment with high doses of pegvisomant in 56 patients with acromegaly: experience from ACROSTUDY. *Eur. J. Endocrinol*. 175, 239–245 (2016).
402. Neggers, S. J., de Herder, W. W., Janssen, J. A., Feelders, R. A. & van der Lely, A. J. Combined treatment for acromegaly with long- acting somatostatin analogs and pegvisomant: long- term

- safety for up to 4.5 years (median 2.2 years) of follow-up in 86 patients. *Eur. J. Endocrinol.* 160, 529–533 (2009).
403. Neggers, S. J. et al. Long-term efficacy and safety of pegvisomant in combination with long-acting somatostatin analogs in acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99, 3644–3652 (2014).
 404. Chesnokova V, Zonis S, Zhou C, Recouvreux MV, Ben-Shlomo A, Araki T, et al. Growth hormone is permissive for neoplastic colon growth. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(23):E3250-9.
 405. Peter Kamenicky, Anne Blanchard, Michael Frank, Sylvie Salenave, Alexia Letierce, Michel Azizi, Marc Lombe`s, and Philippe Chanson Body Fluid Expansion in Acromegaly Is Related to Enhanced Epithelial Sodium Channel (ENaC) Activity *J Clin Endocrinol Metab*, July 2011, 96(7):2127–2135
 406. Reverter JL, Fajardo C, Resmini E, Salinas I, Mora M, Llatjos M, et al. Benign and malignant nodular thyroid disease in acromegaly. Is a routine thyroid ultrasound evaluation advisable? *PloS one.* 2014;9(8):e104174.
 407. Melmed S, F. F. Casanueva, F. Cavagnini, P. Chanson, L. Frohman, A. Grossman, K. Ho, D. Kleinberg, S. Lamberts, E. Laws, G. Lombardi, M. L. Vance, K. Won Werder, J. Wass, and A. Giustina. Consensus guidelines for Acromegaly Management. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87(9):4054-4058.
 408. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3141-8. Epub 2010/04/23.
 409. Ковачева РД (1986) Диагностична стойност на ултразвуковата томография при нодозни образувания на щитовидната жлеза. Дисертация за присъждане на научна степен "Кандидат на медицинските науки"
 410. Калинов К (2013) Статистически методи в поведенческите и социалните науки, 3-то преработено и допълнено издание.
 411. Mônica R. Gadelha, Leandro Kasuki, and Márta Korbonits The genetic background of acromegaly Pituitary. 2017; 20(1): 10–21.
 412. Potorac I, Petrossians P, Daly AF, Schillo F, Ben Slama C, Nagi S, Sahnoun M, Brue T, Girard N, Chanson P, Nasser G, Caron P, Bonneville F, Raverot G, Lapras V, Cotton F, Delemer B, Higél B, Boulin A, Gaillard S, Luca F, Goichot B, Dietemann JL, Beckers A, Bonneville JF. Pituitary MRI characteristics in 297 acromegaly patients based on T2-weighted sequences. *Endocr Relat Cancer.* 2015 Apr;22(2):169-77
 413. Annamaria Colao, Silvia Vandeva, Rosario Pivonelo, Ludovica Francesca Stella Grasso, Emil Natchev, Renata S Aurema, Krasimir Kalinov and Sabina Zacharieva. Could different treatment of acromegaly influence life approaches in expectancy? A comparative study between Bulgaria and Campania (Italy). *Eur J Endocrinol.* 2014; 171 : 2 263-273
 414. Laurence Katznelson, Edward R. Laws, Jr, Shlomo Melmed, Mark E. Molitch, Mohammad Hassan Murad, Andrea Utz, John A. H. Wass. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 99, Issue 11, 1 November 2014, Pages 3933–3951,
 415. Giuseppe Minniti, Claudia Scaringi and Riccardo Maurizi Enrici Radiation techniques for acromegaly. *Radiat Oncol.* 2011; 6: 167.
 416. Oscar D. Bruno, Lea Juárez-Allen, Silvia B. Christiansen, Marcos Manavela, Karina Danilowicz, Carlos Vigovich and Reynaldo M. Gómez. Temozolomide Therapy for Aggressive Pituitary Tumors: Results in a Small Series of Patients from Argentina. *Int J Endocrinol.* 2015; 2015: 587893.
 417. Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, et al. European society of endocrinology clinical practice guidelines for the management of

- aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol* (2018) 178(1):G1–24.10.1530
418. McCormack AI, Dekkers O, Petersenn S, Popovic V, Trouillas J, Raverot G, et al. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European society of endocrinology (ESE) survey 2016. *Eur J Endocrinol* (2018) 178(3):265–76.10.1530
 419. Luis V. Syro, Fabio Rotondo, Mauricio Camargo, Leon D. Ortiz, Carlos A. Serna and Kalman Kovacs. Temozolomide and Pituitary Tumors: Current Understanding, Unresolved Issues, and Future Directions *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9: 318.
 420. Shinkov A, Borissova AM, Vlahov J, Dakovska L, Blajeva E. Male gender differences in the thyroid ultrasound features, thyroid peroxidase antibodies and thyroid hormone levels: a large population-based study. *J Endocrinol Invest*. 2014;37(3):269-76.
 421. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull*. 2011;99:39-51.
 422. T Bjuro, J Holmen, O Kruger, K Midthjell, K Hunstad, T Schreiner, L Sandnes and H Brochmann. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT) *European Journal of Endocrinology* (2000) 143 639-647
 423. McGrogan A, Seaman HE, Wright JW, de Vries CS. The incidence of autoimmune thyroid disease: a systematic review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Nov;69(5):687-96
 424. Manavela M, Vigovich C, Danilowicz K, Juri A, Miechi L, Fernandez Valoni V, Bruno OD. Thyroid autoimmune disorders in patients with acromegaly. *Pituitary*. 2015 Dec;18(6):912-5
 425. Cannavo S, Squadrito S, Finocchiaro MD, et al. Goiter and impairment of thyroid function in acromegalic patients: basal evaluation and follow-up. *Horm Metab Res* 2000; 32: 190-5.
 426. Gasperi M, Martino E, Manetti L, et al. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian multicenter study. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 240-5.
 427. Shlomo Melmed, Marcello D. Bronstein, Philippe Chanson, Anne Klibanski, Felipe F. Casanueva, John A. H. Wass, Christian J. Strasburger, Anton Luger, David R. Clemmons & Andrea Giustina. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nature Reviews Endocrinology* volume 14, pages 552–561(2018)
 428. Stone, J. C., Clark, J., Cuneo, R., Russell, A. W. & Doi, S. A. Estrogen and selective estrogen receptor modulators (SERMs) for the treatment of acromegaly: a meta-analysis of published observational studies. *Pituitary* 17, 284–295 (2014).
 429. Balili, I. & Barkan, A. Tamoxifen as a therapeutic agent in acromegaly. *Pituitary* 17, 500–504 (2014).
 430. Duarte, F. H., Jallad, R. S. & Bronstein, M. D. Clomiphene citrate for treatment of acromegaly not controlled by conventional therapies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100, 1863–1869 (2015).
 431. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, Bahonar A, Chifamba J, Dagenais G, Diaz R, Kazmi K, Lanus F, Wei L, Lopez Jaramillo P, Fanghong L, Ismail NH, Puoane T, Rosengren A, Szuba A, Temizhan A, Wielgosz A, Yusuf R, Yusufali A, McKee M, Liu L, Mony P, Yusuf S, PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013;310:959–968.
 432. Tarach JS. Badania in vitro megakariopoetycznych komórek progenitorowych szpiku kostnego, stymulowanych Il-3, GM-CSF oraz PEG-rHuMGDF, w wybranych

- przewlekłych zaburzeniach mieloproliferacyjnych. Centrum Promocji Nauk Medycznych (Lublin), Polihymnia 2000.
433. Fougner, S. L., J. Bollerslev, J. Svartberg, M. Oksnes, J. Cooper, S. M. Carlsen. Preoperative octreotide treatment of acromegaly. Long-term results of a randomized controlled trial. *Eur J Endocrinol.* 2014.
 434. Valentim, J., V. Passos, F. Mataveli, A. Calabro. Cost-effectiveness analysis of somatostatin analogues in the treatment of acromegaly in Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52(9):1452-60.
 435. Bevan, J. S., S. L. Atkin, A. B. Atkinson, P. M. Bouloux, F. Hanna, P. E. Harris, R. A. James, M. McConnell, G. A. Roberts, M. F. Scanlon, P. M. Stewart, E. Teasdale, H. E. Turner, J. A. Wass, J. M. Wardlaw. Primary medical therapy for acromegaly: an open, prospective, multicenter study of the effects of subcutaneous and intramuscular slow-release octreotide on growth hormone, insulin-like growth factor-I, and tumor size. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(10):4554-63.
 436. Colao, A., R. Pivonello, F. Rosato, P. Tita, E. De Menis, A. Barreca, R. Ferrara, F. Mainini, M. Arosio, G. Lombardi. First-line octreotide-LAR therapy induces tumour shrinkage and controls hormone excess in patients with acromegaly: results from an open, prospective, multicentre trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64(3):342-51.
 437. Еленкова, А. Пролактиноми: потенциални рискове на медикаментозната терапия. Профилактика, диагностика, терапия - актуални проблеми 2012 г Под редакцията на член кор проф Мила Власковска, доц Цветалина Танкова, доц Даниела Попова, д-р Борислав Георгиев. 2012:435-442.
 438. Anagnostis, P., Z. A. Efstathiadou, M. Charizopoulou, D. Selalmatzidou, E. Karathanasi, M. Poulasouchidou, M. Kita. Psychological profile and quality of life in patients with acromegaly in Greece. Is there any difference with other chronic diseases? *Endocrine.* 2014.
 439. Arnold, A. P. Promoting the understanding of sex differences to enhance equity and excellence in biomedical science. *Biol Sex Differ.* 2010;1(1):1.
 440. Colao A, Spinelli L, Cuocolo A, Spiezia S, Pivonello R, di Somma C, Bonaduce D, Salvatore M & Lombardi G. Cardiovascular consequences of early-onset growth hormone excess. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002 87 3097–3104. (doi:10.1210/jc.87.7.3097)
 441. Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Moroni C, Baldelli R, Ferretti E, Cassone R, Gulino A & Tamburrano G. Echocardiographic evidence for a direct effect of GH/IGF-I hypersecretion on cardiac mass and function in young acromegalics. *Clinical Endocrinology* 1998 49 101–106. (doi:10.1046/j.1365-2265.1998.00493.x)
 442. Jayasena C, Comninou A, Clarke H, Donaldson M, Meeran K, Dhillo W (2011) The effects of long term GH and IGF-I exposure on the development of cardiovascular, cerebrovascular and metabolic co-morbidities in treated patients with acromegaly. *Clin Endocrinol* 75:220–225
 443. Colao, A., R. Pivonello, L. F. Grasso, R. S. Auriemma, M. Galdiero, S. Savastano, G. Lombardi. Determinants of cardiac disease in newly diagnosed patients with acromegaly: results of a 10 year survey study. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(5):713-21.
 444. Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, Nicolai E, Ferone D, Della Morte AM, Petretta M, Salvatore M & Lombardi G. Impact of patient's age and disease duration on cardiac performance in acromegaly: a radionuclide angiography study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999 84 1518–1523. (doi:10.1210/jc.84.5.1518)