

Akromegalia a choroby układu sercowo-naczyniowego i oddechowego – problem interdyscyplinarny

Acromegaly and cardiovascular and respiratory diseases – an interdisciplinary problem.

Agnieszka Jurek¹, Paweł Krześciński¹, Grzegorz Gielerak¹, Beata Uziębło-Życzkowska¹, Przemysław Witek²⁻³, Grzegorz Zieliński⁴, Anna Kazmierczak¹, Robert Wierzbowski¹

¹ Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych CSK MON WIM w Warszawie; kierownik: płk dr hab. n. med. Paweł Krześciński

² Klinika Gastroenterologii, Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych CSK MON WIM w Warszawie; kierownik: dr hab. n. med. Przemysław Witek, obecnie prof. dr hab. n. med. Maciej Gonciarz

³ Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii WUM w Warszawie; kierownik: dr hab. n. med. Przemysław Witek

⁴ Klinika Neurochirurgii CSK MON WIM w Warszawie; kierownik: dr hab. n. med. Andrzej Koziarski

Streszczenie. Akromegalia jest chorobą przewlekłą, w której pod wpływem nadmiernego wydzielania hormonu wzrostu (GH) przez gruczolaka somatotropowego przysadki dochodzi do istotnych zaburzeń funkcjonalnych i konstytucjonalnych całego ustroju. Na rokowanie odległe i jakość życia w akromegalii szczególnie wpływ mają przede wszystkim zaburzenia układu krążenia i układu oddechowego. W stratyfikacji ryzyka niezbędne wydają się: wczesne rozpoznanie guza somatotropowego przysadki, a także dokładna ocena morfologiczna i czynnościowa układu krążenia oraz układu oddechowego. Normalizacja wydzielania GH i/lub insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1) poprzez kompleksowe leczenie chirurgiczne i/lub farmakologiczne zmniejsza śmiertelność oraz ryzyko powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego i oddechowego. Dlatego też celem tej pracy było przedstawienie złożoności problemów klinicznych pacjentów z akromegalią, którzy w sposób szczególny wymagają opieki interdyscyplinarnej.

Słowa kluczowe: akromegalia, choroby układu sercowo-naczyniowego, choroby układu oddechowego

Abstract. Acromegaly is a chronic disease, when significant functional and constitutional disorders of the body are caused by excessive secretion of growth hormone (GH) by a somatotroph pituitary adenoma. Long-term prognosis and quality of life in acromegaly are particularly influenced by cardiovascular and respiratory system disorders. Early diagnosis of a somatotroph pituitary tumor and in-depth morphological and function assessment of the cardiovascular and respiratory systems seem to be indispensable for stratifying the risk. Normalization of GH and/or IGF-1 secretion by complex surgical and/or pharmacological treatment reduces mortality and risk of cardiovascular and respiratory complications. Therefore, the aim of this study was to present the complexity of clinical problems in acromegaly patients, who particularly require interdisciplinary treatment.

Key words: acromegaly, cardiovascular diseases, respiratory diseases

Nadesłano: 22.01.2021. Przyjęto do druku: 30.03.2021

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

Lek. Wojsk., 2021; 99 (2): 68–75

Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji

lek. Agnieszka Jurek

Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych CSK MON WIM

ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa

tel. +48 261 816 307, e-mail: ajurek1@wim.mil.pl

Wstęp

Akromegalia jest rzadką chorobą przewlekłą, w której pod wpływem nadmiernego stężenia hormonu

wzrostu (*growth hormone* – GH), wydzielanego w ponad 99% przypadków przez gruczolaka somatotropowego przysadki, dochodzi nie tylko do zmian morfologicznych, ale również do wystąpienia wielu powikłań

ogólnoustrojowych, w tym przede wszystkim zaburzeń struktury i funkcji układu krążenia oraz układu oddechowego, co może wpływać negatywnie na odległe rokowanie i jakość życia [1-3].

Częstość występowania akromegalii w populacji ogólnej szacuje się na około 60 przypadków na 1 milion mieszkańców. Chorobę tę stwierdza się ze zbliżoną częstością u obu płci, najczęściej u osób w 4.–5. dekadzie życia. Rozpoznanie akromegalii następuje średnio dopiero po 5–10 latach od pojawienia się pierwszych objawów choroby. Szacuje się, że w Polsce na akromegalię choruje około 2000 osób. Przewidywana długość życia chorych z nieleczoną akromegalią skraca się średnio o 10 lat [3]. U pacjentów z akromegalią wykazano 2–3-krotnie zwiększoną śmiertelność w porównaniu z populacją ogólną, ale u pacjentów z wcześniej rozpoznaną i dobrze kontrolowaną chorobą (operacja neurochirurgiczna i/lub leczenie farmakologiczne) ryzyko to może zostać niemal całkowicie zredukowane [1-2].

Do najczęstszych przyczyn zgonu w pierwszej dekadzie od rozpoznania akromegalii należą choroby układu sercowo-naczyniowego (44–60%), choroby układu oddechowego (ok. 25%) oraz choroby nowotworowe (28%). W drugiej dekadzie trwania choroby przeważają choroby nowotworowe (35%), bez znaczącego wpływu zaburzeń metabolicznych [4-5].

Do najczęstszych powikłań sercowo-naczyniowych należy kardiomiopatia wtórna (90% chorych), prowadząca do dysfunkcji rozkurczowej i skurczowej lewej komory oraz rozwoju niewydolności serca. Z akromegalią wiąże się także częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego (60% chorych), zaburzeń rytmu serca, wad zastawkowych serca, a także dysfunkcja śródbłonna naczyniowego. Do najczęstszych powikłań układu oddechowego należą zaburzenia oddychania podczas snu, zwłaszcza obturacyjny bezdech senny [6].

Powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego i oddechowego w akromegalii są głównymi czynnikami chorobowości i przedwczesnej śmiertelności, a upośledzona tolerancja glukozy, insulinooporność oraz zaburzenia lipidowe dodatkowo zwiększają ryzyko sercowo-naczyniowe. Patogeneza powikłań w układzie sercowo-naczyniowym i oddechowym w akromegalii jest zatem wieloczynnikowa [7].

Kardiomiopatia wtórna w przebiegu akromegalii

Kardiomiopatia wtórna u pacjentów z akromegalią spowodowana jest długotrwałą ekspozycją mięśnia sercowego na nadmierne anaboliczne działanie GH i insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (*insulin growth factor 1* – IGF-1). Charakteryzuje się koncentrycznym przerostem mięśnia obu komór serca, głównie lewej komory (80%),

prowadzącym u 44% chorych do rozwoju jej dysfunkcji rozkurczowej, w obserwacji długoterminowej do postępującej dysfunkcji skurczowej, a ostatecznie u około 10% chorych przyczynia się do rozwoju niewydolności serca [3,7-9]. Przerost mięśnia sercowego koreluje z czasem trwania akromegalii [10].

Obecnie podkreśla się, że patogeneza kardiomiopatii akromegalicznej jest wieloczynnikowa i obejmuje bezpośrednie działanie GH i IGF-1, jak również mechanizmy pośrednie, za pomocą których nadmierne stężenie GH oraz IGF-1 indukuje nadciśnienie tętnicze oraz zaburzenia metabolizmu glukozy i lipidów. W efekcie prowadzi to do glukotoksyczności i lipotoksyczności oraz przebudowy i przerostu mięśnia sercowego [11]. Zmiany strukturalne, funkcjonalne i metaboliczne w sercu oraz naczyniach obwodowych są efektem bezpośredniego oddziaływania nadmiernego stężenia GH i IGF-1 na receptory zlokalizowane na kardiomiocytach, co potwierdzono na modelach zwierzęcych i ludzkich. Na modelach zwierzęcych potwierdzono również wpływ GH i IGF-1 na zwiększenie kurczliwości mięśnia sercowego poprzez stymulację kardiomiocytów do ponownego wejścia w cykl komórkowy i w efekcie zwiększenia ich liczby oraz przerostu mięśnia sercowego [12]. Wykazano ponadto, że IGF-1 jest syntetyzowany bezpośrednio w kardiomiocytach [13]. U osób z prawidłowymi stężeniami GH i IGF-1 wykazano ich istotną rolę regulującą w rozwoju i utrzymaniu prawidłowej budowy serca, regulacji apoptozy kardiomiocytów oraz wpływu na kurczliwość mięśnia sercowego poprzez działanie troficzne i inotropowododatnie na mięsień sercowy.

W obrazie histopatologicznym z badań autopsyjnych w akromegalii obserwuje się zmiany strukturalne w mięśniu sercowym, mające obraz wielogniskowego zapalenia mięśnia wywołanego apoptozą kardiomiocytów. Najbardziej istotne nieprawidłowości to przerost kardiomiocytów, zaburzenia czynnościowe białek kurczliwych, rozplam fibroblastów, włóknienie śródmiąższowe, zwiększone zewnątrzkomórkowe odkładanie kolagenu, zaburzenia wzrostu miofibrylarnego i obszary martwicy kardiomiocytów oraz nacieki limfocytarne, które stopniowo zaburzają architektonikę serca. Wymienione zmiany mogą dotyczyć zarówno lewej, jak i prawej komory. Zmiany te korelują ze stopniem utraty frakcji wyrzutowej lewej komory [14].

W patogenezie kardiomiopatii akromegalicznej można wyróżnić trzy fazy. W pierwszej fazie, która jest jeszcze odwracalna, dochodzi do koncentrycznego przerostu mięśnia sercowego, zwiększenia kurczliwości, zwiększenia częstotliwości rytmu serca i rzutu serca, co prowadzi do rozwoju krążenia hiperkinetycznego. W drugiej fazie, u pacjentów nieleczonych lub z niekontrolowanym przebiegiem choroby, przerost mięśnia sercowego postępuje i rozwijają się cechy dysfunkcji rozkurczowej lewej komory oraz dysfunkcji skurczowej w trakcie wysiłku

fizycznego [7]. W trzeciej fazie, u pacjentów nieleczonych lub z niekontrolowanym przebiegiem choroby po wielu latach jej trwania dochodzi do rozwoju kardiomiopatii rozstrzeniowej z dysfunkcją skurczową w spoczynku i objawami niewydolności serca. Uszkodzenie serca jest już wówczas nieodwracalne, nawet po podjęciu leczenia choroby podstawowej [7-8,11].

Choć frakcja wyrzutowa lewej komory u chorych z akromegalią wykazuje prawidłowe wartości w spoczynku, to subkliniczna dysfunkcja skurczowa lewej komory towarzyszy zaburzeniom funkcji rozkurczowej już na wczesnych etapach choroby i charakteryzuje się zmniejszonymi prędkościami miokardialnymi w badaniu metodą doplera tkankowego oraz mniejszymi wartościami odkształcenia i tempa odkształcenia mięśnia lewej komory [15].

Przerost lewej komory serca jest powszechny nawet u chorych z krótkim czasem trwania choroby [16]. Częstość występowania niewydolności serca wśród chorych ze świeżo rozpoznaną akromegalią wynosi około 10% i często koreluje z nieco większym stężeniem N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) [17].

Współwystępowanie z akromegalią nadciśnienia tętniczego, wad zastawkowych serca, arytmii, dysfunkcji śródbłonna naczyniowego oraz zaburzeń metabolizmu glukozy i lipidów może wpływać na tempo rozwoju kardiomiopatii akromegalicznej i pogorszyć jej przebieg [3,7-9].

Nadciśnienie tętnicze u pacjentów z akromegalią

Nadciśnienie tętnicze jest jedną z najczęstszych chorób układu sercowo-naczyniowego występujących u pacjentów z akromegalią. W badaniach klinicznych częstość jego występowania waha się w zakresie 18–60% [18]. Nadciśnienie tętnicze w akromegalii jest istotnym czynnikiem predykcyjnym przedwczesnego zgonu i nasila progresję innych powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, a mechanizmy patofizjologiczne odpowiedzialne za jego występowanie nie zostały dotychczas w pełni wyjaśnione [3,7-8].

Z pewnością patogeneza nadciśnienia tętniczego u chorych z akromegalią jest wieloczynnikowa. Składają się na nią: zwiększenie częstotliwości rytmu serca, zwiększenie objętości wyrzutowej, a przez to rzutu serca, zwiększenie obciążenia następczego lewej komory, obniżenie ciśnienia perfuzji tętnic wieńcowych oraz zaburzenia funkcji śródbłonna naczyniowego ze zwiększeniem obwodowego oporu naczyniowego [16,19]. Podnosi się również znaczenie bezpośredniego działania nadmiernej stężenia GH i IGF-1 w nerkach poprzez wywieranie potencjalnego działania antydiuretycznego. Nadmierne

stężenie GH i IGF-1 może pośrednio powodować zwiększone nerkowe wchłanianie sodu i wtórnie wody, prowadząc do zwiększenia objętości osocza i zwiększenia wrażliwości na działanie angiotensyny. Pod wpływem IGF-1 dochodzi do przerostu i włóknienia mięśniówki gładkiej tętnic, a w efekcie do zwiększenia oporu obwodowego. Ponadto zespół insulinooporności i hiperinsulinemia związane z akromegalią mogą stymulować zwiększenie nerkowej retencji sodu i nadmierną aktywację układu współczulnego [18,20-21]. Współistnienie nadciśnienia tętniczego u chorych z akromegalią nasila morfologiczne i funkcjonalne zmiany w sercu, przyspiesza progresję kardiomiopatii i zwiększa częstość jej występowania u osób młodych. Na skutek choroby dochodzi do dysfunkcji śródbłonna naczyniowego oraz zwiększenia oporu obwodowego. Zmiany te pogarszają warunki hemodynamiczne, przyczyniając się do zwiększenia ryzyka sercowo-naczyniowego.

Ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego zwiększa się w miarę trwania choroby. Może przyczyniać się do niego także współwystępowanie zespołu obturacyjnego bezdechu sennego oraz zaburzenia gospodarki węglowodanowej (cukrzyca, nieprawidłowa tolerancja glukozy, insulinooporność), które istotnie podwyższają skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze. Rola GH w regulacji profilu dobowego ciśnienia tętniczego u chorych z nadciśnieniem tętniczym i akromegalią nie została dostatecznie udokumentowana [11].

Wady zastawkowe serca

U chorych z akromegalią częściej niż w populacji ogólnej występują wady zastawkowe serca, głównie niedomykalność zastawki mitralnej (32–60%) i niedomykalność zastawki aortalnej (27–31%) oraz poszerzenie aorty wstępującej [22-23]. Walwulopatia jest częstą cechą kardiomiopatii akromegalicznej, występuje u około 75% pacjentów w momencie rozpoznania choroby [22]. Patogeneza wad zastawkowych nie została dokładnie poznana i wydaje się wieloczynnikowa. Jej przyczyną mogą być zaburzenia macierzy pozakomórkowej poprzez odkładanie się kolagenu i mukopolisacharydów w płatkach zastawek serca, sprzyjając tworzeniu się zmian degeneracyjnych płatków, włóknienia, pogrubienia oraz wapnienia płatków i regurgitacji zastawki [24]. Wadom zastawkowym sprzyja poszerzenie się pierścienia zastawkowego w przebiegu długo trwającej kardiomiopatii.

Najczęstszymi wadami serca występującymi u akromegalii są niedomykalność zastawki mitralnej i niedomykalność zastawki aortalnej [22]. Ponadto u pacjentów z akromegalią częściej niż w grupie kontrolnej stwierdzano poszerzenie aorty. Średnica aorty korelowała z masą lewej komory, pacjenci z poszerzeniem aorty

charakteryzowali się większym przerostem mięśnia lewej komory w porównaniu z pacjentami bez poszerzenia aorty [23].

Zaburzenia rytmu serca

Zaburzenia rytmu serca występują u ponad 48% pacjentów ze świeżo rozpoznaną akromegalią. Mogą one występować nawet u 90% pacjentów z towarzyszącą kardiomiopatią akromegaliczną [25-26]. Patogeneza zaburzeń rytmu serca nie została dokładnie poznana i wydaje się wieloczynnikowa. Wydaje się, że stanowi konsekwencją włóknienia śródmiąższowego, zaburzeń budowy miofibrili i przerostu mięśnia sercowego. Zmiany te przyczyniają się do przebudowy kardiomiocytów, które stają się substratem dla powstania zaburzeń rytmu i przewodzenia [25]. Pojawiające się zaburzenia funkcji elektrycznej serca mogą stanowić wczesny marker przebudowy komór. Wystąpienie komorowych i nadkomorowych zaburzeń rytmu serca, bloków zatokowo-przedsionkowych i przedsionkowo-komorowych oraz wydłużenia odstępu QT może predysponować do zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca i nagłej śmierci sercowej [27].

W 24-godzinnym monitorowaniu za pomocą Holtera EKG arytmie zarejestrowano u 89% pacjentów z akromegalią, mimo braku klinicznych objawów arytmii. Opiszano występowanie pojedynczych pobudeń komorowych u 71%, par pobudeń komorowych u 21%, pojedynczych pobudeń nadkomorowych u 89%, a par pobudeń nadkomorowych u 39% chorych. Nieutralony częstoskurcz komorowy wystąpił u 11%, a nieutralony częstoskurcz nadkomorowy u 46% chorych [26]. Ciężkość złożonych komorowych zaburzeń rytmu koreluje z masą lewej komory [8].

Silnym czynnikiem predykcyjnym wystąpienia groźnych arytmii komorowych jest również pojawienie się późnych potencjałów komorowych w średnionowym elektrokardiogramie [7]. Wykazano, że analiza zmienności rytmu serca umożliwia ocenę układu współczulnego i może być użytecznym narzędziem klinicznym w stratyfikacji ryzyka w tej grupie chorych [27-28].

Choroba naczyniowa

U pacjentów z akromegalią już na wczesnym etapie choroby obserwuje się dysfunkcję śródbłonna naczyniowego, prowadzącą do rozwoju miażdżycy tętnic wieńcowych i obwodowych. Dotychczasowe badania pokazują, że ryzyko choroby niedokrwiennej serca oraz ostrych zespołów wieńcowych u pacjentów z akromegalią jest zwiększone (11–20%), głównie z powodu częstszego występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego [29]. Najczęstszym defektem naczyniowym opisywanym w akromegalii jest dysfunkcja śródbłonna naczyniowego,

która wraz ze stresem oksydacyjnym stanowi główne podłoże rozwoju miażdżycy w tej chorobie. W modelu zwierzęcym pogorszenie funkcji śródbłonna naczyniowego, spowodowane zwiększonym stresem oksydacyjnym, zostało przypisane działaniu nadmiernego stężenia GH i IGF-1 [30]. U pacjentów z akromegalią odnotowano wyraźne zmniejszenie stężenia tlenu azotu oraz zwiększenie stężenia endoteliny 1 – biomarkera dysfunkcji śródbłonna, potwierdzającego występowanie predyspozycji do rozwoju miażdżycy [31]. Dysfunkcję śródbłonna naczyniowego u pacjentów z akromegalią można potwierdzić za pomocą badania dylatacji tętnicy w odpowiedzi na niedokrwienie. Rozkurcz tętnicy ramiennej w odpowiedzi na niedokrwienie jest u pacjentów z akromegalią wyraźnie upośledzony w porównaniu z grupą kontrolną [32]. Ponadto, u pacjentów z aktywną postacią choroby odnotowano zwiększoną sztywność aorty, a badania kapilaroskopowe mikrokrażenia w tej grupie chorych wykazały znacznie mniejszą liczbę i długość kapilar oraz znacznie większą liczbę zawiłych pętli i meandrujących kapilar niż w grupie kontrolnej [33].

Poza danymi dotyczącymi dysfunkcji śródbłonna naczyniowego oraz przebudowy i dysfunkcji naczyń mikrokrażenia informacje dotyczące innych markerów miażdżycy w akromegalii nie są już tak jednoznaczne. Niektóre badania potwierdzają zwiększoną grubość kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej, podczas gdy inni badacze donoszą o porównywalnej grubości błony środkowej tętnicy szyjnej u pacjentów z akromegalią i z grupy kontrolnej, jak również o braku różnicy w występowaniu dobrze zdefiniowanych blaszek miażdżycowych [34-35]. Wydaje się więc, że ryzyko rozwoju miażdżycy w akromegalii zależy od koincydencji różnych klasycznych i nieklasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, a nie jedynie od bezpośredniej ekspozycji na nieprawidłowe stężenia GH i IGF-1. Do klasycznych czynników ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca należy zaliczyć zespół insulinooporności, zaburzenia metabolizmu lipidów, nadciśnienie tętnicze i kardiomiopatię akromegaliczną. Natomiast obturacyjny bezdech senny, zwiększona aktywność inhibitora aktywatora plazminogenu oraz zwiększone stężenie lipoproteiny (a), fibrynogenu i homocysteiny uznać należy za nieklasyczne czynniki ryzyka, silnie związane z akromegalią [36].

Zespół insulinooporności

W akromegalii często obserwuje się insulinooporność i hiperinsulinemię (80% chorych), które mogą prowadzić do rozwoju cukrzycy typu 2, powikłań w układzie sercowo-naczyniowym i zaburzeń oddychania podczas snu oraz do wzrostu skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego [37]. Zaburzenia metabolizmu glukozy stanowią czynnik ryzyka zwiększonej śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych.

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej obejmują cukrzycę, nieprawidłową tolerancję glukozy (*impaired glucose tolerance* – IGT) i nieprawidłową glikemię na czczo (*impaired fasting glucose* – IFG) [5,7]. Częstość występowania tych zaburzeń jest zróżnicowana – w cytowanych badaniach wynosiła 19–56% dla cukrzycy, 6–45% w przypadku IGT i 7–22% w przypadku IFG [7,38].

Cukrzyca u pacjentów z akromegalią rozwija się dość wcześnie – ponad 20% nieleczonych pacjentów może mieć cukrzycę wtórną w momencie rozpoznania choroby. Patogeneza oporności na insulinę jest wieloczynnikowa. Bezpośrednie działanie GH związane jest z jego wpływem diabetogennym poprzez zwiększenie lipolizy i indukcję insulinooporności, natomiast pośrednie działanie GH, poprzez zwiększenie wytwarzania IGF-1, może zwiększyć wytwarzanie insuliny. GH wywiera efekt lipolityczny, indukując hydrolizę triglicerydów z wytworzeniem wolnych kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej [7,39]. Zwiększenie produkcji wolnych kwasów tłuszczowych jest jednym z głównych czynników odpowiedzialnych za rozwój insulinooporności. Insulinooporność indukowaną GH uważa się za główny mechanizm odpowiedzialny za zaburzenia metabolizmu glukozy u pacjentów z akromegalią, chociaż upośledzenie funkcjonowania komórek beta trzustki i upośledzenie wydzielania insuliny to dodatkowe czynniki [39]. Zależny od GH wzrost glukoneogenezy w wątrobie, a w konsekwencji zwiększenie produkcji glukozy, istotnie przyczynia się do upośledzenia tolerancji glukozy i rozwoju zaburzeń metabolizmu glukozy. Upośledzenie metabolizmu glukozy w akromegalii wiąże się jednak nie tyle ze stężeniami hormonów, ale – podobnie jak w populacji ogólnej – również ze zwiększonym wskaźnikiem masy ciała, wiekiem i wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy. Zaobserwowano również, że kobiety z akromegalią są bardziej narażone na insulinooporność niż mężczyźni z akromegalią [38,40].

Zaburzenia metabolizmu lipidów

Akromegalia powoduje zaburzenia metabolizmu lipidów, głównie hipertriglicerydemię i zmniejszenie stężenia lipoprotein o dużej gęstości (*high density lipoproteins* – HDL) [6-7]. Zmniejszenie stężenia HDL występuje z częstością 33–40%, a hipertriglicerydemia 39–47% i jest największa u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Częstość występowania hipercholesterolemii jest porównywalna z populacją ogólną [7,41]. Akromegalia związana jest również ze zmianą metabolizmu lipoprotein, zwłaszcza stężenia krążących apolipoprotein (Apo A-I, Apo E, Apo B), biorących udział w transporcie triglicerydów i cholesterolu, jak również ze zwiększeniem stężenia lipoprotein o małej gęstości (*low density lipoproteins* – LDL), prawdopodobnie w wyniku insulinooporności. Główną rolę w rozwoju miażdżycy odgrywają LDL, w których obecna jest apolipoproteina B. W miejscu uszkodzenia

śródbłonka zwiększa się jego przepuszczalność dla LDL, a także ich retencja w błonie wewnętrznej [42].

GH wywiera bezpośrednie i pośrednie skutki na metabolizm lipidów. Nadmiar GH indukuje lipolizę, a w konsekwencji zwiększenie uwalniania wolnych kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej, które następnie są odpowiedzialne za rozwój insulinooporności. Nadmierne stężenie GH może również bezpośrednio zmniejszać aktywność lipazy lipoproteinowej, powodując zwiększenie stężenia krążących triglicerydów. Zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL wydaje się związane z nadmiarem IGF-1. Hipertriglicerydemia w akromegalii nie ma związku z masą ciała, stężeniem GH czy glikemią, lecz z kompensacyjną hiperinsulinemią. Stężenie cholesterolu HDL wydaje się zaś powiązane ze stężeniem IGF-1 i płcią [7,43].

Zaburzenia ze strony układu oddechowego

Choroby układu oddechowego są drugą najczęściej występującą grupą powikłań u pacjentów z akromegalią. Objawy ze strony układu oddechowego są konsekwencją zmian anatomicznych i czynnościowych dokonujących się w obrębie dróg oddechowych pod wpływem GH i obejmują: zaburzenia oddychania podczas snu oraz niewydolność oddechową [7].

Szacuje się, że częstość występowania zaburzeń oddychania podczas snu u chorych z akromegalią wynosi około 10–81%, a niewydolności oddechowej około 30–80% [6,44–45]. Zaburzenia oddychania w czasie snu, występujące u pacjentów z akromegalią, mogą przyjmować postać obturacyjnego bezdechu sennego, centralnego bezdechu sennego (szczególną jego postacią jest oddech typu Cheyne’a-Stokesa) oraz zaburzeń mieszanych. Zmiany anatomiczne w obrębie górnych dróg oddechowych w przebiegu akromegalii powodują, że zaburzenia oddychania w czasie snu u tych chorych mają najczęściej charakter bezdechów obturacyjnych (ok. 2/3 chorych). Jednak u części chorych z akromegalią i współistniejącym zespołem bezdechu sennego dominują bezdechy centralne (ok. 1/3 chorych) [46].

Zaburzenia oddychania podczas snu są bezpośrednią przyczyną nasilenia objawów chorób układu krążenia, predysponują do występowania choroby wieńcowej, zaburzeń rytmu serca, nadciśnienia tętniczego i przyczyniają się do 25% zgonów [6-7].

Mechanizmy patofizjologiczne związane z zaburzeniami oddychania podczas snu przewlekłe zaburzają prawidłowe funkcjonowanie układu krążenia. Serce i układ naczyniowy w czasie snu nie zostają poddane fizjologicznym mechanizmom relaksacji, lecz funkcjonują w warunkach pobudzenia spowodowanego nadmierną aktywnością układu współczulnego i niedotlenieniem [47].

Zaburzenia osi GH–somatostatyna zaburzają regulację ośrodka oddechowego, zmniejszając wrażliwość ośrodka oddechowego na hipoksję, prowadzą

do wystąpienia bezdechów centralnych poprzez zwiększoną reaktywność dróg oddechowych i zwiększoną odpowiedź oddechową na hiperkapnię [48]. Nielezione, długotrwałe zaburzenia oddychania o charakterze obturacyjnym poprzez rozwój nadciśnienia tętniczego opornego mogą powodować niewydolność serca i być niezależnym czynnikiem zwiększonego ryzyka zgonu.

Inne niekorzystne kardiologiczne następstwa zaburzeń oddychania podczas snu to: nadmierna aktywacja układu współczulnego, wahania częstotliwości rytmu serca (bradykardia lub pauzy w czasie bezdechu, z następczą tachykardią po wybudzeniu), zaburzenia rytmu serca, zmniejszenie zmienności rytmu zatokowego, nasilenie dysfunkcji lewej komory, zwiększenie ryzyka zakrzepowego, zaburzenia kontroli odruchów z baroreceptorów, powtarzająca się hipoksja i zwiększenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych [47].

Aktywność i czas trwania choroby, starszy wiek, obwód szyi i płeć męska zostały uznane jako niezależne czynniki predykcyjne do wystąpienia zespołu bezdechu sennego w akromegalii. Zmiany anatomiczne dotyczące kości twarzoczaszki i tkanek miękkich, w tym obrzęk języka, zmiany w błonie śluzowej dróg oddechowych i chrząstkach, zmiany objętości płuc i geometrii klatki piersiowej (wraz ze zmianami w strukturze mięśni), zmniejszenie elastyczności płuc i zwiększenie oporu płucnego, są składowymi komponentami w rozwoju powikłań oddechowych związanych z akromegalią. Wystąpienie tych powikłań przypisuje się bezpośrednio działaniu GH i IGF-I.

U pacjentów z akromegalią rzadko ocenia się wydolność oddechową, tymczasem nawet 30–80% z nich może mieć niewydolność oddechową [45,47].

Zapobieganie i leczenie chorób układu sercowo-naczyniowego i oddechowego

Zapobieganie wystąpieniu powikłań sercowo-naczyniowych oraz oddechowych, a także wczesne rozpoznanie i leczenie choroby podstawowej oraz chorób współistniejących, ma kluczowe znaczenie dla poprawy rokowania u pacjentów z akromegalią [1,5-6]. Rekomenduje się dokładną ocenę układu sercowo-naczyniowego i układu oddechowego w momencie rozpoznania choroby podstawowej oraz aktywne postępowanie w przypadku chorób towarzyszących związanych z akromegalią, zwłaszcza nadciśnienia tętniczego, kardiomiopatii akromegalicznej, nietolerancji glukozy i bezdechu sennego.

Leczenie powikłań w zakresie układu sercowo-naczyniowego i zaburzeń oddychania podczas snu stanowi dużą wartość w poprawie stanu klinicznego i rokowania pacjentów z akromegalią [1,6]. Redukcja klasycznych i nieklasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz oddechowego ma na celu poprawę jakości

życia i zmniejszenie umieralności w tej grupie chorych [3,5].

Leczenie chorób współistniejących u pacjentów z akromegalią powinno być wdrażane już w momencie rozpoznania choroby w celu zapobiegania nadmiernej śmiertelności. Leczeniem z wyboru w akromegalii jest operacja neurochirurgiczna, a leczenie farmakologiczne, np. analogami somatostatyny lub antagonistą receptora GH, jest jej uzupełnieniem w przypadku braku remisji.

Najważniejsze znaczenie dla pomyślnego rokowania u chorych z akromegalią ma wczesne rozpoznanie choroby i szybkie wdrożenie leczenia. Normalizacja stężenia GH i/lub IGF-1 w osoczu poprzez leczenie chirurgiczne i/lub farmakologiczne zmniejsza śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych [1].

Liczne badania potwierdzają, że terapia analogami somatostatyny wiąże się ze znaczącą poprawą morfologicznych i funkcjonalnych parametrów hemodynamicznych mięśnia sercowego: zmniejszeniem częstotliwości rytmu serca, wskaźnika masy lewej komory i grubości przegrody międzykomorowej, redukcją rozwoju kardiomiopatii, poprawą frakcji wyrzutowej lewej komory i poprawą tolerancji wysiłku fizycznego oraz obniżeniem skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego [41,49-50]. Po leczeniu farmakologicznym analogami somatostatyny I generacji obserwuje się również poprawę parametrów biochemicznych: zmniejszenie glikemii, stężenia insuliny i odsetka hemoglobiny glikowanej. Terapia analogami somatostatyny w akromegalii ma również korzystny wpływ na zaburzenia rytmu serca, w tym na zmniejszenie występowania komorowych zaburzeń rytmu serca, oraz na układ bodźcoprzewodzący i zmienność rytmu serca [51-52].

Również leczenie chirurgiczne u pacjentów z akromegalią może indukować znaczącą poprawę w kontekście hemodynamicznych i metabolicznych czynników ryzyka. Udowodniono, że skuteczna operacja neurochirurgiczna poprawia kontrolę nadciśnienia tętniczego, zmniejsza przerost mięśnia sercowego, redukuje rozkurczową i skurczową dysfunkcję lewej komory oraz zmniejsza dysfunkcję śródbłonna [53].

Wydaje się, że skojarzone leczenie akromegalii (operacja neurochirurgiczna i leczenie farmakologiczne) daje najlepsze efekty odległe i pozwala osiągnąć lepszą kontrolę hemodynamiczną oraz biochemiczną [1]. Udowodniono, że leczenie chirurgiczne i/lub farmakologiczne z wykorzystaniem analogów somatostatyny lub antagonisty receptora GH (pegwisomant) poprawia strukturę i funkcję mięśnia sercowego oraz zmniejsza uszkodzenie naczyń obwodowych [3,7-8,53-55].

Leczenie neurochirurgiczne w akromegalii poprawia metabolizm glukozy i redukuje występowanie cukrzycy, podczas gdy raportowany wpływ terapii farmakologicznej na metabolizm glukozy był różnicowany [53,56]. Po operacji uzyskano poprawę wydzielania

insuliny, a u 23–58% pacjentów z wcześniej rozpoznaną cukrzycą obserwowano ustąpienie tej choroby [53].

Kontrola akromegalii indukowana przez operację lub terapię farmakologiczną poprawia również metabolizm lipidów. Obserwowano znaczącą redukcję stężenia triglicerydów i zwiększenie stężenia cholesterolu HDL u chorych leczonych zarówno chirurgicznie, jak i farmakologicznie, jednak hipertriglicydemia i zmniejszone stężenie HDL utrzymywały się odpowiednio u 12,4% i 24% chorych, pomimo kontroli choroby [7].

Leczenie zaburzeń oddychania w czasie snu u chorych z akromegalią obejmuje leczenie operacyjne i/lub farmakologiczne oraz zastosowanie protez powietrznych (*continuous positive airway pressure* – CPAP, *bilevel positive airway pressure* – BIPAP). Zabiegi laryngologiczne okazały się nie w pełni skuteczne w leczeniu OBPS w tej grupie chorych. Kompleksowe leczenie akromegalii poprawia również jakość życia pacjentów i zmniejsza nasilenie objawów zespołu bezdechu sennego [36,57]. W badaniach wykazano, że farmakologiczne leczenie akromegalii z uzyskaniem kontroli biochemicznej prowadzi do zmniejszenia obrzęku tkanek miękkich, zmniejszenia wrażliwości na hipoksję oraz ustąpienia objawów zespołu bezdechu sennego po 6 miesiącach od leczenia. Leczenie farmakologiczne za pomocą analogów somatostatyny lub antagonisty receptora GH zmniejsza częstość występowania bezdechu sennego u około 50% chorych [58]. Po 6 miesiącach leczenia lanreotydem uzyskano ustąpienie bezdechu sennego u około 61% chorych [57]. Również w kohorcie pacjentów leczonych przez 6 miesięcy pegwisomantem wskaźniki bezdechu sennego uległy poprawie [58]. Nie jest jasne, czy analogi somatostatyny mają również bezpośrednie działanie na centralny bezdech senny [59].

Według niektórych autorów skuteczność leczenia operacyjnego w leczeniu bezdechu obturacyjnego jest bardzo duża, według innych danych wynosi zaledwie 10%. We wszystkich tych przypadkach zastosowanie aparatu przywracającego normalne oddychanie w czasie snu (CPAP) może okazać się korzystne w zakresie poprawy stanu chorych, jakości życia i zmniejszenia kosztów leczenia z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego [60].

Podsumowanie

Niekontrolowany przebieg akromegalii poprzez długotrwałą ekspozycję tkanek na nadmierne działanie hormonu wzrostu i insulinopodobnego czynnika wzrostu może wykazywać związek z częstszym występowaniem istotnych zaburzeń morfologii i funkcji układu sercowo-naczyniowego oraz istotnych zaburzeń oddychania.

Wczesne rozpoznanie i szybkie rozpoczęcie leczenia akromegalii, mające na celu uzyskanie ścisłej kontroli

biochemicznej, są najlepszą strategią ograniczania rozwoju powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego i oddechowego. Pacjenci z akromegalią wymagają leczenia i opieki zespołów interdyscyplinarnych, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi diagnostycznych, umożliwiających identyfikację powikłań ogólnoustrojowych już na etapie subklinicznym.

Piśmiennictwo

- Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14 (9): 552–561
- Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. 2009; 119: 3189–3202
- Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2558–2573
- Ritvonen E, Löyttyneimi E, Jaatinen P, et al. Mortality in acromegaly: a 20-year follow-up study. *Endocr Relat Cancer*. 2015; 23 (6): 469–448
- Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, et al. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99 (12): 4438–4446
- Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LFS, et al. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary*, 2017; 20: 46–62
- Colao A, Feroni D, Marzullo P, et al. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev*, 2004; 25: 102–152
- Clayton RN. Cardiovascular function in acromegaly. *Endocr Rev*, 2003; 24: 272–274
- Melmed S, Colao A, Barkan A, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009; 94: 1509–1517
- Vitale G, Pivonello R, Galderisi M, et al. Cardiovascular complications in acromegaly: methods of assessment. *Pituitary*, 2001; 4 (4): 251–257
- Colao A, Marzullo P, Di Somma C, et al. Growth hormone and the heart. *Clin Endocrinol*, 2001; 54: 137–154
- Brüel A, Christoffersen TE, Nyengaard JR. Growth hormone increases the proliferation of existing cardiac myocytes and the total number of cardiac myocytes in the rat heart. *Cardiovasc Res*, 2007; 76 (3): 400–408
- Delafontaine P. Insulin-like growth factor I and its binding proteins in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res*, 1995; 30: 825–834
- Lie JT, Grossman SJ. Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. *Am Heart J*, 1980; 100: 41
- Di Bello V, Bogazzi F, DiCori A, et al. A prospective color Doppler imaging study. *J Endocrinol Invest*, 2006; 29 (6): 544–550
- Fazio S, Cittadini A, Biondi B, et al. Cardiovascular effects of short-term growth hormone hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000; 85: 179–182
- Arikan S, Bahceci M, Tuzcu A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in newly diagnosed acromegaly. *J Endocrinol Invest*. 2010; 33 (8): 571–575
- Bondanelli M, Ambrosio MR, Degli Uberti EC. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. *Pituitary*, 2001; 4 (4): 239–249
- Maison P, Démolis P, Young J, et al. Vascular reactivity in acromegalic patients: preliminary evidence for regional endothelial dysfunction and increased sympathetic vasoconstriction. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2000; 53 (4): 445–451
- Feld S, Hirschberg R. Growth hormone, the insulin-like growth factor system, and the kidney. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996; 5: 423–480
- Hansen TK, Miller J, Thomsen K, et al. Effects of growth hormone on renal tubular handling of sodium in healthy humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2001; 281 (6): 1326–1332
- Colao A, Spinelli L, Marzullo P, et al. High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: an observational, analytical, case-control study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88 (7): 3196–3201

23. Colao A, Grasso LF. Aortic root ectasia in patients with acromegaly: an emerging complication. *Clin Endocrinol*, 2011; 75 (4): 420–421
24. Rabkin E, Aikawa M, Stone JR, et al. Activated myofibroblasts express catabolic enzymes and mediate matrix re-modeling in myxomatous heart valves. *Circulation*, 2001; 104: 2525–2253
25. Vitale G, Pivonello R, Lombardi G, et al. Cardiac abnormalities in acromegaly. Pathophysiology and implications for management. *Treat Endocrinol*, 2004; 3 (5): 309–318
26. Warszawski L, Kasuki L, Sá R, et al. 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*, 2016; 19 (6): 582–589
27. Twardowski R, Dabek J, Jakubowski D, et al. Standard electrocardiography and Holter monitoring changes in acromegalic patients. *Pol Merkur Lekarski*, 2007; 22 (132): 519–523
28. Dural M, Kabakci G, Cinar N, et al. Assessment of cardiac autonomic functions by heart rate recovery, heart rate variability and QT dynamicity parameters in patients with acromegaly. *Pituitary*, 2014; 17 (2): 163–170
29. Dos Santos Silva CM, Lima GA, Volschan IC, et al. Low risk of coronary artery disease in patients with acromegaly. *Endocrine*, 2015; 50 (3): 749–755
30. Andersson IJ, Johansson ME, Wickman A, et al. Endothelial dysfunction in growth hormone transgenic mice. *Clin Sci*, 2006; 110 (2): 217–225
31. Anagnostis P, Efstathiadou ZA, Gougoura S, et al. Oxidative stress and reduced antioxidative status, along with endothelial dysfunction in acromegaly. *Horm Metab Res*, 2013; 45 (4): 314–318
32. Baykan M, Erem C, Gedikli O, et al. Impairment in flow-mediated vasodilatation of the brachial artery in acromegaly. *Med Princ Pract*, 2009; 18 (3): 228–232
33. Schiavon F, Maffei P, Martini C, et al. Morphologic study of microcirculation in acromegaly by capillaroscopy. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999; 84: 3151–3155
34. Colao A, Spiezia S, Cerbone G, et al. Increased arterial intima-media thickness by B-M mode echodoppler ultrasonography in acromegaly. *Clin Endocrinol*, 2001; 54: 515–524
35. Paisley AN, Banerjee M, Rezai M, et al. Changes in arterial stiffness but not carotid intimal thickness in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011; 96: 1486–1492
36. Burt MG, Ho KK. Newer options in the management of acromegaly. *Internal Med J*, 2006; 36: 437–444
37. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance. The Sleep Heart Health Study Investigators, 2004; 160 (6): 521–330
38. Espinosa-de-los-Monteros AL, González B, Vargas G, et al. Clinical and biochemical characteristics of acromegalic patients with different abnormalities in glucose metabolism. *Pituitary*, 2011; 14: 231–235
39. Clemmons DR. Roles of insulin-like growth factor-I and growth hormone in mediating insulin resistance in acromegaly. *Pituitary*, 2002; 5 (3): 181–183
40. Alexopoulou O, Bex M, Kamenicky P, et al. Prevalence and risk factors of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus at diagnosis of acromegaly: a study in 148 patients. *Pituitary*, 2014; 17 (1): 81–89
41. Colao A, Marzullo P, Cuocolo A, et al. 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*, 2003; 58: 169–176
42. Wildbrett J, Hanefeld M, Fucker K, et al. Anomalies of lipoprotein pattern and fibrinolysis in acromegalic patients: relation to growth hormone levels and insulin-like growth factor I. *Exp Clin Endocrinol Diab*, 1997; 105: 331–335
43. Chaves VE, Júnior FM, Bertolini GL. The metabolic effects of growth hormone in adipose tissue. *Endocrine*, 2013; 44 (2): 293–302
44. Dostalova S, Sonka K, Smahel Z, et al. Craniofacial abnormalities and their relevance for sleep apnoea syndrome aetiopathogenesis in acromegaly. *Eur J Endocrinol*, 2001; 144 (5): 491–497
45. Weiss V, Sonka K, Pretl M, et al. Prevalence of the sleep apnea syndrome in acromegaly population. *J Endocrinol Invest*, 2000; 23: 515–519
46. Hernández-Gordillo D, del Rocío Ortega-Gómez M, Galicia-Polo L, et al. Sleep apnea in patients with acromegaly. Frequency, characterization and positive pressure titration. *Open Resp Med J*, 2012; 6: 28–33
47. Gonzaga C, Bertolami A, Bertolami M, et al. Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. *J Hum Hypertens*, 2015; 29: 705–712
48. Grunstein RR, Ho KY, Berthon-Jones M, et al. Central sleep apnea is associated with increased ventilatory response to carbon dioxide and hypersecretion of growth hormone in patients with acromegaly. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994; 150 (2): 496–502
49. Pivonello R, Galderisi M, Auriemma RS, et al. Treatment with growth hormone receptor antagonist in acromegaly: effect on cardiac structure and performance. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007; 92: 476–482
50. Maison P, Tropeano AI, Macquin-Mavier I, et al. Impact of somatostatin analogs on the heart in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007; 92: 1743–1747
51. Lombardi G, Colao A, Marzullo P, et al. Improvement of left ventricular hypertrophy and arrhythmias after lanreotide-induced GH and IGF-I decrease in acromegaly. A prospective multi-center study. *J Endocrinol Invest*, 2002; 25: 971–976
52. Colao A. Improvement of cardiac parameters in patients with acromegaly treated with medical therapies. *Pituitary*, 2012; 15 (1): 50–58
53. Colao A, Pivonello R, Galderisi M, et al. Impact of treating acromegaly first with surgery or somatostatin analogs on cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008; 93 (7): 2639–2646
54. Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, et al. 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*, 2001; 86: 1551–1557
55. Akgul E, Tokgozoglul SL, Erbas T, et al. Evaluation of the impact of treatment on endothelial function and cardiac performance in acromegaly. *Echocardiography*, 2010; 27 (8): 990–996
56. Colao A, Auriemma RS, Galdiero M, et al. Impact of somatostatin analogues versus surgery on glucose metabolism in acromegaly: results of a 5-year observational, open, prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009; 94 (2): 528–537
57. Annamalai AK, Webb A, Kandasamy N, et al. 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*, 2013; 98 (3): 1040–1050
58. Berg C, Wessendorf TE, Mortsch F, et al. Influence of disease control with pegvisomant on sleep apnoea and tongue volume in patients with active acromegaly. *Eur J Endocrinol*, 2009; 161 (6): 829–835
59. Herrmann BL, Wessendorf TE, Ajaj W, et al. Effects of octreotide on sleep apnoea and tongue volume (magnetic resonance imaging) in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol*, 2004; 151: 309–315
60. Sze L, Schmid C, Bloch KE, et al. Effect of transsphenoidal surgery on sleep apnoea in acromegaly. *Eur J Endocrinol*, 2007; 156 (3): 321–329