

Ludmila Brunerová, Jana Urbanová, Jan Brož

Diabetes u endokrinopatií a endokrinopatie u diabetu



Když potřebuje pevnější kosti, ZVOLTE přípravek PROLIA® 1,2

Pomozte Vaším pacientům dosáhnout:

- kontinuálního nárůstu BMD¹
- dlouhodobého významného snížení rizika výskytu zlomenin²

≤ -2,5
T-SKÓRE

Reference:

1. Prolia (denosumab). Souhrn údajů o přípravku, červenec 2023.
 2. Keaveny TM et al. Femoral and vertebral strength improvements in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab. J Bone Miner Res. 2014;29:158-165.
 3. Bone HG et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Jul;5(7):513-523.
- BMD: Bone Mineral Density, hustota kostního minerálu

Zkrácená informace o přípravku PROLIA

Název přípravku: Prolia 60 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Kvalitativní a kvantitativní složení: Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje denosumabum 60 mg v 1 ml roztoku (60 mg/ml).

Léková forma: Injekční roztok (injekce). **Terapeutické indikace:** Léčba osteoporózy u postmenopauzálních žen a u mužů se zvýšeným rizikem zlomenin. U postmenopauzálních žen Prolia významně snižuje riziko zlomenin obratlů, nevertebrálních zlomenin a zlomenin celkového proximálního femuru. Léčba úbytku kostní hmoty vzniklého následkem hormonální ablace u mužů trpících rakovinou prostaty, u kterých je riziko vzniku zlomenin zvýšené. U mužů s rakovinou prostaty, léčených hormonální ablací, Prolia významně snižuje riziko zlomenin obratlů. Léčba úbytku kostní hmoty spojeného s dlouhodobou systémovou léčbou glukokortikoidy u dospělých pacientů se zvýšeným rizikem zlomenin. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka denosumabu je 60 mg podávána jednorázovou podkožní injekcí jednou za 6 měsíců do stehna, břicha nebo vnější části paže. Pacienti mají dostat příbalovou informaci a informační kartu pacienta. Optimální celková délka antiresorpční léčby osteoporózy (zahnující denosumab a bisfosfonáty) nebyla stanovena. **Porucha funkce ledvin a starší pacienti (> 65let):** Není třeba dávku přípravku upravovat. U pacientů s dlouhodobou systémovou léčbou glukokortikoidy a s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min) nejsou k dispozici žádné údaje. **Porucha funkce jater:** Bezpečnost a účinnost denosumabu nebyla studována. **Pediatrická populace:** Přípravek Prolia se nemá používat u dětí ve věku do 18 let z důvodu bezpečnostních obav souvisejících se závažnou hyperkalciemi a potenciální inhibicí růstu kosti a nedostatečným prořezáváním zubů. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku. **Hypokalémie.** **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo sárze. U všech pacientů je důležitý dostatečný příjem vápníku a vitamínu D. Je důležité identifikovat pacienty s rizikem hypokalémie. Pacientům je třeba doporučit, aby hlásili příznaky hypokalémie. Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (Cr_{CL} < 30 ml/min) nebo dialyzovaní pacienti jsou vystaveni vyššímu riziku hypokalémie. Souběžná léčba glukokortikoidy je dalším rizikovým faktorem hypokalémie. Mohou se vyskytnout kožní infekce (flegrmóna) vyžadující hospitalizaci. Možnost vzniku osteonekrózy zevního zvukovodu je třeba zvážit u pacientů léčených denosumabem, kteří mají ústní symptomy včetně chronických infekcí ucha. Dlouhodobá antiresorpční léčba (včetně denosumabu a bisfosfonátů) může přispět ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků, jako je osteonekróza čelisti a atypické zlomeniny femuru kvůli potlačení kostní remodelace. Potřeba další léčby se má pravidelně přehodnocovat na základě přínosů a potenciálních rizik denosumabu pro individuálního pacienta. Pacienti léčení denosumabem nemají být léčení zároveň jinými léky obsahujícími denosumab (k prevenci kostních příhod u dospělých s metastázami solidních nádorů do kosti). Byly zaznamenány atypické zlomeniny femuru. Během léčby denosumabem se pacientům doporučuje, aby hlásili nové nebo neobvyklé bolesti v oblasti stehna, kyčle nebo třísel. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Klinické údaje o souběžném podávání denosumabu a substituční hormonální léčby (estrogen) nejsou k dispozici, potenciál pro farmakodynamickou interakci je považován za nízký. Podle přechodové studie z alendronátu na denosumab přechodí léčba alendronátem neovlivní farmakokinetiku a farmakodynamiku denosumabu. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Přípravek Prolia se nedoporučuje podávat těhotným ženám a ženám ve fertilním věku nepoužívajícím antikoncepci. Ženy je třeba upozornit, aby během léčby a nejméně 5 měsíců po léčbě přípravkem Prolia neotěhotněly. Není známo, zda se denosumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Rozhodnutí, zda ustoupit od kojení či nepodávat přípravek Prolia, je třeba učinit po pečlivém zvážení poměru přínosu a rizika. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější nežádoucí účinky (pozorované u více než jednoho pacienta z deseti) jsou muskuloskeletální bolest a bolesti končetin. Dále byly pozorovány méně časté případy flegrmóy, včetně případů hypokalémie, hypersenzitivní, osteonekrózy čelisti a atypických zlomenin femuru. **Inkompatibilita:** Prolia nesmí být smíchána s jinými léčivými přípravky. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2-8 °C), chráňte před mrazem a světlem, s přípravkem netřepajte. Před podáním nechte roztok ohřát na pokojovou teplotu. Jakmile je přípravek Prolia vyjmut z chladničky, může být uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu až 30 dní v původním obalu a musí být použit během těchto 30 dní.

Držitel rozhodnutí o registraci: Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/10/618/003. **Datum revize textu:** 6. července 2023 **Bred předepsáním přípravku, se prosím seznáme s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku.**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění u postmenopauzálních žen a u mužů s osteoporózou prokázanou celotělovým densitometrem.

SC-CZ-AMG162-00193

URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

**Děkujeme společnostem, které v této publikaci inzerují
nebo její vydání jiným způsobem podpořily**
(v abecedním pořadí):

- **Amgen s.r.o.**
- **A.IMPORT.CZ spol. s r.o.**
- **AstraZeneca Czech Republic s.r.o.**
- **Boehringer Ingelheim, spol. s r.o.**
- **ELI LILLY ČR, s.r.o.**
- **MEDISTA spol. s r.o.**
- **Merck spol. s r.o.**
- **Novo Nordisk, s.r.o.**

Ludmila Brunerová, Jana Urbanová, Jan Brož

Diabetes u endokrinopatií a endokrinopatie u diabetu

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

Ludmila Brunerová, Jana Urbanová, Jan Brož

Diabetes u endokrinopatií a endokrinopatie u diabetu

Editorka:

doc. MUDr. Ludmila Brunerová, Ph.D.

Diabetologické centrum Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha
Interní klinika 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

Autoři:

doc. MUDr. Ludmila Brunerová, Ph.D.

Diabetologické centrum Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha
Interní klinika 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

MUDr. Jana Urbanová, Ph.D.

Diabetologické centrum Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha
Interní klinika 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

MUDr. Jan Brož, Ph.D.

Diabetologické centrum Interní kliniky 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Recenzenti:

prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.

Laboratoř translační a experimentální diabetologie a obezitologie Centra diabetologie Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze

prof. MUDr. Michal Kršek, DrSc., MBA

III. interní klinika - klinika endokrinologie a metabolismu 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

Obrázky dodali autoři, pokud není uvedeno jinak. Obrázky 2.3, 3.1, 3.2, 4.1 a 7.1 překreslil a upravil Jiří Hlaváček. Obrázky 1.1, 2.1, 4.4 a 7.2 byly vytvořeny s použitím obrázků z Servier Medical Art.

Cover Photo © Shutterstock.com, 2023

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2023

© Grada Publishing, a.s., 2023

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 8715. publikaci

Šéfredaktorka lékařské literatury MUDr. Michaela Lízlerová

Odpovědná redaktorka BcA. Radka Jančová, DiS.

Jazyková korektura Jana Křivánková

Sazba a zlom Monika Vejrostová

Počet stran 258

1. vydání, Praha 2023

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod a.s.

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-7094-4 (ePub)

ISBN 978-80-271-7093-7 (pdf)

ISBN 978-80-271-3700-8 (print)

Obsah

Předmluva	IX
1. Hypofýza a diabetes mellitus	1
1.1 Růstový hormon	1
1.2 Akromegalie	3
1.3 Deficit růstového hormonu (GHD – growth hormone deficiency)	10
1.4 Prolaktin	15
1.5 Oxytocin	17
1.6 Vazopresin (antidiuretický hormon)	17
1.7 Pituitární hypofunkce	20
2. Štítná žláza a diabetes mellitus	31
2.1 Výskyt tyreopatií u pacientů s diabetes mellitus 1. typu ...	31
2.2 Výskyt tyreopatií u pacientů s diabetes mellitus 2. typu ...	33
2.3 Výskyt nádorů štítné žlázy u pacientů s diabetes mellitus ...	34
2.4 Patofyziologie poruch glukózového metabolismu u tyreopatií	35
2.5 Metabolické účinky poruch funkce štítné žlázy	35
2.6 Screening poruch funkce štítné žlázy u pacientů s diabetem	37
2.7 Diagnostika poruch funkce štítné žlázy u pacientů s diabetem	40
2.8 Specifika léčby při kombinaci funkčních tyreopatií a diabetu	41
2.9 Riziko a mechanismy vzniku diabetu u tyreopatií	43
2.10 Prognóza pacientů s diabetes mellitus 2. typu a tyreopatií ...	46
2.11 Závěr a doporučení pro praxi	46
3. Příštítná tělíska a diabetes mellitus	55
3.1 Hyperparatyreóza a diabetes mellitus	55
3.2 Hypoparatyreóza a diabetes mellitus	67
4. Nadledviny a diabetes mellitus	85
4.1 Hyperkortikalismus a diabetes mellitus	85
4.2 Hypokortikalismus a diabetes mellitus	94

4.3	Primární hyperaldosteronismus a diabetes mellitus	106
4.4	Hypoaldosteronismus a diabetes mellitus	113
4.5	Feochromocytom/paragangliom a diabetes mellitus	119
4.6	Adrenomedulární hypofunkce a diabetes mellitus.	126
5.	Gonády a diabetes mellitus	151
5.1	Muži.	152
5.2	Ženy.	158
6	Neuroendokrinní nádory a diabetes mellitus	187
6.1	Diabetes mellitus u neuroendokrinních nádorů	188
6.2	Neuroendokrinní nádory spojené s hypoglykemií.	197
6.3	Závěr a doporučení pro praxi	201
7.	Osteoporóza, fraktury a diabetes mellitus.	209
7.1	Epidemiologie osteoporózy u diabetes mellitus	210
7.2	Patofyziologie.	212
7.3	Vliv antidiabetické medikace.	212
7.4	Diagnóza osteoporózy u diabetes mellitus.	215
7.5	Léčba osteoporózy u diabetes mellitus	215
7.6	Vliv antiosteoporotické medikace na riziko diabetu	217
7.7	Fyziologie působení osteokinů na metabolismus glukózy	217
7.8	Závěr a doporučení pro praxi	219
	Seznam zkratk	227
	Rejstřík	235
	Souhrn	243
	Summary	244

Dexcom G7

Řiďte svůj diabetes sebevědomě

Dexcom G7, systém kontinuálního monitorování hladiny glukózy v reálném čase (rt-CGM), vám poskytuje účinné **snadné** řízení diabetu.



G7 vytvořen pro jednoduchost

Dexcom G7 automaticky odesílá data o glukóze do vašeho chytrého telefonu nebo chytrých hodinek[†], takže snadno uvidíte, jaká je vaše hladina glukózy a kam směřuje – vše bez píchání do prstů*, skenování nebo kalibrací. Dexcom G7 je vhodný pro pacienty starší 2 let s diabetem, včetně těhotných žen.

1 Až **10denní životnost senzoru** s dodatečnou 12hodinovou dobou na výměnu senzoru.

3 **Bezproblémová konektivita** s chytrým zařízením[†] nebo přijímačem Dexcom.

2 **Bezbolestné zavádění** s jednoduchým aplikátorem na jedno stisknutí.¹

4 **Nově navržená aplikace** se zabudovanou Dexcom Clarity.

G7 vytvořen pro flexibilitu

Dexcom G7 má řadu přizpůsobitelných výstrah, které vás varují v případě vysoké či nízké hladiny glukózy.



G7 vytvořen pro výsledky

Je prokázáno, že používání CGM Dexcom:

- ✓ **Snižuje HbA1c^{†1,3-5}**
- ✓ **Zvyšuje čas v rozmezí (TIR)^{†1,3-5}**
- ✓ **Snižuje výskyt hyper- a hypoglykémie^{†1,3-5}**
- ✓ **Zvyšuje kvalitu života^{†1,6}**

[†]Pokud výstrahy a naměřené hodnoty z Dexcom G7 neodpovídají vašim přiznáním a očekáváním, pro rozhodnutí o léčbě použijte glukometr. [†]Seznam kompatibilních zařízení najdete na www.dexcom.com/compatibility. Pro zobrazení naměřených hodnot glukózy na chytrých hodinkách je vyžadován kompatibilní chytrý telefon. ^{††}Výsledky získané s předchozí generací Systému CGM Dexcom. ¹ Uživatelská příručka Dexcom G7. ² Garg SK et al. Diabetes Technol Ther. 2022; 24 (6): 373–380. ³ Beck RW, et al. JAMA. 2017;317(4):371–378. ⁴ Welsh JB, et al. J Diabetes Sci Technol. 2022;19:322968221099879. ⁵ Martens T, et al. JAMA. 2021;325(22):2262–72. ⁶ Gilbert T, et al. Diabetes Technol & Ther. 2021;S35–S39. Dexcom, Dexcom Follow a Dexcom Clarity jsou registrované obchodní známky společnosti Dexcom, Inc. v USA a v jiných zemích. ©2022 Dexcom International Ltd. Všechna práva vyhrazena. Dexcom International Ltd and její přidružené evropské subjekty. Tento produkt je kryt U.S. patentem. www.dexcom.com | +1858.200.0200 | Dexcom, Inc. 6340 Sequence Drive San Diego, CA 92121 USA | MDSS GmbH Schiffgraben 41 30175 Hannover, Germany, LBL-1001966 Rev001. Zdravotnický prostředek používejte pouze v souladu s uživatelskou příručkou. Vhodnost léčby zdravotnickým prostředkem, vyhodnocení léčby a změny léčby vždy konzultujte se lékařem.

Předmluva

Vážené čtenářky a vážení čtenáři,

s knihou, kterou právě otevíráte, vstupujete do fascinujícího světa vzájemně provázaných vztahů mezi diabetem a ostatními endokrinopatiemi. Jejich současný výskyt může být podmíněn interakcemi nejen na úrovni glukotropní aktivity (tedy ovlivněním inzulinové rezistence či inzulinové sekrece) příslušných hormonů, ale také společnými patofyziologickými mechanismy jejich vzniku (typická je autoimunita v rámci polyglandulárních autoimunitních syndromů nebo porucha funkce mitochondrií u syndromů mitochondriálních) či jejich léčbou. Také diabetes ovlivňuje výskyt, průběh a v některých případech i prognózu ostatních endokrinopatií. Patogeneze těchto vztahů je obvykle velmi komplexní, komplikovaná a ne vždy detailně prozkoumaná.

Snažili jsme se o maximální objektivitu předkládaných informací, přestože v mnohých případech byla zdrojová data nekonzistentní či kontroverzní.

Vzhledem ke skutečnosti, že určité oblasti jsou výzkumně extrémně atraktivní a odborné časopisy denně doslova chrlí studie, které k tématům přinášejí nové informace, budou s postupem času jistě některá fakta v monografii překonána či dále upřesněna.

Jiným oblastem se však překvapivě věnuje omezený počet publikací či publikací s datací, které lze v současném urychleném vědeckém světě považovat za téměř prehistorické, což však nutně nemusí znamenat jejich faktickou zastaralost.

Přejeme inspirativní čtení, které vám přinese zajímavé a užitečné informace a otevře možná dosud netušené souvislosti.

L. Brunerová, J. Urbanová a J. Brož
Praha, v listopadu 2023

1. Hypofýza a diabetes mellitus

Úvod

Hypofýza je klíčovou endokrinní žlázou, řídící činnost většiny periferních endokrinních žláz. Její dysfunkce (hyperfunkce či hypofunkce) prokazatelně ovlivňuje metabolismus glukózy (1). Role hypothalamo-hypofyzární-adrenální osy (HPA) v glykoregulaci a její vztah k diabetu je detailně popsán v části Nadledviny (kapitoly 4.1.5. a 4.2.5); obdobně vztah osy hypofýza – gonády v kapitole Gonády a diabetes mellitus, a osy hypofýza – štítná žláza v kapitole Štítná žláza a diabetes mellitus. V dalším textu se věnujeme recipročnímu vztahu diabetu a ostatních pituitárních hormonů (růstový hormon, prolaktin, oxytocin a antidiuretický hormon). Zatímco v případě růstového hormonu je jeho vztah k metabolismu glukózy klinicky velmi relevantní, u většiny ostatních hormonů se jedná spíše o vztah akademický, klinicky málo významný.

1.1 Růstový hormon

Souhrn

Hormonem, jenž působí obdobně jako kortizol kontraregulačně k inzulinu, je růstový hormon (GH – growth hormone). Metabolické působení růstového hormonu (GH) a jeho mediátoru IGF-1 (inzulinu podobný růstový faktor, insulin-like growth factor) je velmi komplexní. Nadprodukce GH působí diabetogenně celou řadou mechanismů (zhoršením inzulinové rezistence, zvýšením jaterní glukoneogeneze, snížením vychytávání glukózy ve svalu a tukové tkáni a poškozením funkce pankreatických β -buněk), proto se prediabetes a diabetes vyskytují až u poloviny pacientů s akromegalií. Léčba akromegalie významně ovlivňuje glukózový metabolismus. Úspěšná chirurgie nebo radioterapie poruchy glykoregulace zlepšuje či dokonce normalizuje, příznivý vliv má také pegvisomant a bromokriptin; naopak účinek somatostatinových analog (hlavně pasireotidu) je diabetogenní. Neléčený deficit růstového hormonu bývá v dětství spojen s vyšším rizikem hypoglykemií, zatímco v dospělosti (pravděpodobně v souvislosti s nárůstem

a redistribucí tukové hmoty) může naopak zvyšovat riziko rozvoje diabetu. Substituční léčba růstovým hormonem sice většinu metabolických abnormalit upravuje, u rizikových pacientů však může působit i diabetogenně.

Úvod a fyziologické souvislosti

Růstový hormon je hlavním regulátorem postnatálního růstu s významným ovlivněním metabolismu. Jeho spojení s metabolismem vychází z několika premis:

1. IGF-1 a inzulin jsou odvozeny od jednoho společného genu,
2. receptory pro IGF-1 a inzulin vykazují silnou homologii a jsou srovnatelně exprimovány v kosterním svalstvu,
3. receptory pro IGF-1 váží IGF-1 s vysokou afinitou, ale jsou schopny vázat i inzulin s nízkou afinitou,
4. inzulin moduluje genovou expresi a sekreci IGF-BP1 (vazebný protein), který zásadně ovlivňuje dostupnost IGF-1,
5. GH působí stimulačně na proliferaci pankreatických β -buněk a sekreci inzulinu,
6. inzulin a IGF-1 konvergují na postreceptorové úrovni (2, 3).

Tabulka 1.1 Přehled metabolických účinků GH a IGF-1 (upraveno podle Ghigo E, Por-ta M, 2014 [2]); Aguirre GA, et al. 2016 [5])

	GH	IGF-1
Kosterní sval	<ul style="list-style-type: none"> ↑ proteosyntézy ↑ aktivity LPL ↓ vychytávání glukózy a její oxidace 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ vychytávání a oxidace lipidů (animální modely) ↑ vychytávání glukózy a její oxidace
Tuková tkáň	<ul style="list-style-type: none"> ↑ lipolýzy, oxidace lipidů ↓ vychytávání glukózy 	stimulace a diferenciacie preadipocytů
Játra	<ul style="list-style-type: none"> ↑ aktivity HSL ↑ nonoxidativního metabolismu glukózy 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ influxu VMK do jater (supresí GH a stimulační užití tuků na periférii) ↓ glukoneogeneze
Další/obecné	<ul style="list-style-type: none"> ↑ nonoxidativního metabolismu glukózy ↑ produkce lipoproteinů ↑ oxidace WMK 	<ul style="list-style-type: none"> optimalizace funkce mitochondrií (zvýšení energetického výdeje) ↓ sekrece inzulinu

GH – růstový hormon, IGF-1 – inzulinu podobný růstový faktor HSL – hormonsenzitivní lipáza, LPL – lipoproteinová lipáza, VMK – volné mastné kyseliny

Akutní podání GH zvyšuje hladiny volných mastných kyselin, ketolátů, inzulínu i glukózy. Lačnění a stres zvyšují sekreci GH, zatímco příjem potravy ji tlumí (4). Účinek GH na metabolismus glukózy je tedy striktně regulovaný dostupností energetických substrátů – s retencí dusíku a anabolismem při příjmu potravy; a naopak s posunem od katabolismu sacharidů a proteinů k lipolýze v průběhu kalorické restrikce. V postabsorpčním stavu stimuluje GH lipolýzu a oxidaci lipidů, dochází k přesunu metabolismu od utilizace glukózy (snížení vychytávání glukózy, pokles oxidace glukózy ve svalu a kompenzatorní nárůst neoxidativního metabolismu glukózy) a proteinů (zvýšení proteosyntézy a pokles exkrece urey) k utilizaci lipidů. Podání GH je následováno lipolýzou, inzulínovou rezistencí a hyperglykemií. IGF-1 stimuluje vychytávání glukózy aktivací GLUT4 (glukozový transportér 4. typu), snížením glukoneogeneze a glykogenolýzy (5), jeho efekt je tedy v tomto smyslu podobný inzulínu (5, tab. 1.1).

1.2 Akromegalie

Úvod

Nadprodukce růstového hormonu v dospělosti (akromegalie), vedoucí k nadprodukci IGF-1, je vzácným onemocněním s prevalencí 1 : 140 000 – 1 : 250 000, které v průběhu let mutiluje nejen zevní vzhled pacientů středního věku obou pohlaví *ana partes* (růstem akrálních partií, mandibulární prognácií s malokluzí), ale je spojeno s celou řadou interních komorbidit (kardiovaskulárních – hypertenze, kardiomyopatie, valvulopatie, arytmie, zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod; střevních – polypy; plicních – syndrom spánkové apnoe; a metabolických – prediabetes, diabetes, hyperlipidemie), které až o 30 % zkracují očekávanou délku života (6, 7).

1.2.1 Epidemiologie prediabetu a diabetu u akromegalie

Prevalence poruch metabolismu glukózy se pohybuje v širokém rozmezí podle typu studie a zvolených diagnostických kritérií (8). Zatímco prediabetes (zvýšená glykemie nalačno [IFG] a zejména pak porušená tolerance glukózy [IGT]) bývá přítomen u 6–45 % nemocných, diabe-

tes až u 16–56 % pacientů s akromegalií (9, 10). Přítomnost poruchy glykoregulace koreluje s pozitivní rodinnou anamnézou diabetu, vyšším BMI, vyšším věkem, a některé epidemiologické studie poukazují i na korelaci s ženským pohlavím (9, 11, 12). U pacientů s akromegalií se navíc diabetes rozvíjí v mladším věku ve srovnání s obecnou populací (9, 11). Některé studie prokazují, že i vysoké hladiny GH i IGF-1 v době diagnózy (reflektující tíži onemocnění) korelují s rizikem diabetu (9, 11, 12), toto riziko však zvyšuje i delší odhadnutá doba trvání onemocnění před stanovením diagnózy (9, 10) a nedostatečná kontrola choroby (13).

DM (diabetes mellitus) byl identifikován jako prediktor aktivity onemocnění, mortality, nižší pravděpodobnosti dosažení kompenzace onemocnění (11, 14) a vyššího rizika nádorových onemocnění (nejen v souvislosti s vyšší hladinou IGF-1) (15).

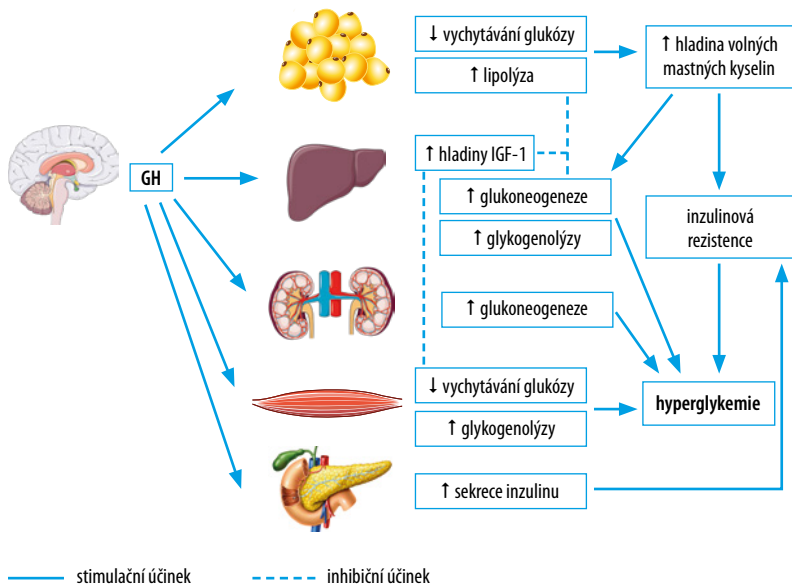
1.2.2 Epidemiologie akromegalie u pacientů s diabetes mellitus

Screening akromegalie u 2 270 ambulantních pacientů s poruchou metabolismu glukózy pomocí IGF-1 odhalil perzistující zvýšené hladiny IGF-1 s neadekvátní supresí v oGTT (orální glukózový toleranční test) u 6 pacientů, u 3 byl zjištěn adenom hypofýzy (16). Frekvence výskytu tedy byla 3/2 270, tj. 480 případů na 1 000 000 dospělých osob, což naznačuje, že prevalence akromegalie v populaci diabetiků je podhodnocená, a autoři volají po dalších studiích, které by pomohly identifikovat rizikové skupiny pacientů s DM, u nichž by byl screening akromegalie nákladově efektivní.

Japonští autoři screenovali pomocí IGF-1 (a při jeho zvýšení pak provedením oGTT) 327 hospitalizovaných pacientů s DM2 (diabetes mellitus 2. typu). U 5 pacientů byla zjištěna nedostatečná suprese GH v oGTT, u 2 z nich byl detekován adenom hypofýzy a tito pacienti také vykazovali morfologické znaky akromegalie. Prevalence akromegalie tedy činila u hospitalizovaných pacientů s DM2 0,6 %, byla tedy významně vyšší než odhadovaná (17).

1.2.3 Patofyziologie působení GH na metabolismus glukózy u akromegalie

Jak bylo uvedeno, GH působí na metabolismus glukózy jednak přímo – zvýšením endogenní produkce glukózy (indukcí glukoneogeneze a glykogenolýzy) a snížením její periferní utilizace (snížením jaterní a periferní inzulínové senzitivity přímou interferencí s inzulínovou signalizační kaskádou ve svalových a tukových buňkách [18]), ale také nepřímo přes IGF-1 (19). Za fyziologických podmínek IGF-1 homeostázu glukózy zlepšuje zvýšením inzulínové senzitivity v kosterním svalu, jak ukázaly experimentální práce s exogenním podáním IGF-1 u zdravých osob i pacientů s DM2 (20, 21). Nicméně u jedinců s akromegalií je tento příznivý efekt IGF-1 převážen diabetogenním působením chronické nadprodukce samotného GH (obr. 1.1). Inzulínová rezistence indukovaná GH je kompenzována zvýšenou produkcí inzulínu.



Obrázek 1.1 Vliv nadprodukce GH na metabolismus glukózy (upraveno podle Ferrarù F, et al., 2018 [8])

GH – růstový hormon

Následný rozvoj relativní inzulinopenie vede k manifestaci abnormální glukózové tolerance (22). U pacientů s akromegalií a diabetem je na rozdíl od pacientů s DM2 přítomno relativně menší množství viscerálního tuku, ale z důvodu excesivní produkce GH s vystupňovanou lipolýzou mají akromegalici výraznou lipotoxicitu s ektopickým ukládáním tuku (např. ve svalech) a dysfunkční produkci adipocytokinů, které jsou klíčovým mechanismem inzulinové rezistence. Změny tělesného složení tak hrají významnou roli v rozvoji diabetu i jeho případné kompenzaci (23).

1.2.4 Terapie akromegalie a její vliv na diabetes mellitus

Chirurgická léčba akromegalie vede ke zlepšení inzulinové senzitivity a parametrů metabolismu glukózy, a to dokonce nezávisle na dosažení biochemické kontroly (24). Nicméně pokud již došlo k poruše funkce β -buněk, může porucha metabolismu glukózy přetrvávat i po úspěšné terapii (25). Také radioterapie vede ke zlepšení kompenzace diabetu, avšak v závislosti na pooperační hladině GH (26).

Farmakoterapie je indikována v případě, že je chirurgická léčba či radioterapie nekurativní či neproveditelná. Léčba somatostatinovými analogy 1. generace (považovanými za léky první volby) může negativně ovlivňovat metabolismus glukózy i přes příznivé ovlivnění základní choroby (27, 28) (tab. 1.2), proto se u takto farmakologicky léčených pacientů doporučuje zároveň monitorovat glykemii (8).

Multireceptorový agonista pasireotid je však prokazatelně diabetogenní (29, 30), což je způsobeno snížením produkce inzulinu prostřednictvím vazby pasireotidu na SSTR5 (somatostatinový receptor), avšak minimálním ovlivněním sekrece glukagonu (přes SSTR2). Neměl by být proto podáván u pacientů s nekontrolovaným diabetem. Opatrnosti je třeba u všech pacientů, neboť i u osob se vstupně normálními parametry metabolismu glukózy může podání pasireotidu velmi rychle vést k závažné manifestaci diabetu (31).

Nové SSA (ligandy/analoga somatostatinových receptorů), které jsou v současné době v různých fázích klinických zkoušek, by měly ovlivňovat metabolismus glukózy méně negativně (32).

Pegvisomant je vysoce selektivní antagonist receptorů GH s velmi příznivým působením na glykoregulaci mechanismem zvýšení inzulinové senzitivity (33, 34). Pegvisomant tak může představovat vhodnou