

Sekundární diabetes mellitus pri akromegálii

Ivana Ságová^{1,2}, Tomáš Bolek², Matej Samoš², Daniela Kantárová², Jakub Benko^{2,3}, Martin Jozef Péč²,
Jakub Jurica², Ingrid Tonhajzerová⁴, Marián Mokáň²

¹Endokrinologické oddelenie, Národný endokrinologický a diabetologický ústav Ľubochňa

²1. interná klinika UN a JLF UK, Martin

³Kardiologická klinika, Fakultná nemocnica, Nitra

⁴Ústav fyziológie, JLF UK, Martin

Akromegália je raritné endokrinologické ochorenie charakterizované nadprodukciou rastového hormónu (RH), najčastejšie na podklade adenómu hypofýzy s následnou zvýšenou produkciou inzulínu podobného rastového faktora 1 (IGF-1) v pečeni. Účinky RH a IGF-1 na metabolizmus glukózy sú antagonistické; RH vyvoláva inzulínovú rezistenciu, zatiaľ čo IGF-1 zvyšuje inzulínovú citlivosť. Avšak inzulín-antagonizujúci účinok RH prevyšuje inzulín-senzitizujúci účinok IGF-1 v cieľových tkanivách, čo vedie k vzniku diabetes mellitus (DM) pri akromegálii. Sekundárny DM je častou komplikáciou u pacientov s akromegáliou. DM môže byť prvým prejavom ochorenia, pretože hyperglykémia spôsobená inzulínovou rezistenciou býva často významná. Diagnostika a liečba DM u pacientov s akromegáliou je komplexná a vyžaduje multidisciplinárny prístup, ktorý zahŕňa endokrinológov, diabetológov a ďalších špecialistov. Účinná kontrola akromegálie prostredníctvom chirurgického zákroku, farmakoterapie alebo rádioterapie môže zlepšiť glukózovú homeostázu a znížiť riziko komplikácií spojených s DM. Uvedený prehľadový článok sa zaoberá patofyziologickými a klinickými zvláštnosťami DM u pacientov s akromegáliou, ako aj potenciálnymi účinkami špecifickej liečby akromegálie na glukózovú homeostázu.

Kľúčové slová: akromegália, diabetes mellitus, inzulínová rezistencia, rastový hormón.

Secondary diabetes mellitus in acromegaly

Acromegaly is a rare endocrine disorder characterized by the overproduction of growth hormone (GH), most commonly due to a pituitary adenoma, leading to increased production of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in the liver. The effects of GH and IGF-1 on glucose metabolism are antagonistic; GH induces insulin resistance, while IGF-1 enhances insulin sensitivity. However, the insulin-antagonizing effect of GH outweighs the insulin-sensitizing effect of IGF-1 in target tissues, leading to the development of diabetes mellitus (DM) in acromegaly. Secondary DM is a frequent complication in patients with acromegaly. In fact, DM may be the first manifestation of the disease, because hyperglycemia caused by insulin resistance is often significant. The diagnosis and management of DM in patients with acromegaly are complex and require a multidisciplinary approach involving endocrinologists, diabetologists, and other specialists. Effective control of acromegaly through surgery, pharmacotherapy, or radiotherapy can improve glucose homeostasis and reduce the risk of complications associated with DM. This review article discusses the pathophysiological and clinical characteristics of DM in patients with acromegaly, as well as the potential effects of specific acromegaly treatments on glucose homeostasis.

Key words: acromegaly, diabetes mellitus, insulin resistance, growth hormone.

Úvod

Akromegália je raritné ochorenie s prevalenciou 34 – 137 prípadov na milión obyvateľov (1). Toto progresívne ochorenie je spôsobené

nadprodukciou rastového hormónu (RH) vznikajúce v 99 % na podklade somatotropného adenómu hypofýzy s následnou nadmernou produkciou inzulínu podobného rastového faktora 1 (IGF-1) (2). Klinická

symptomatológia akromegálie sa rozvíja postupne v priebehu rokov až desaťročí. Medzi najčastejšie príznaky a symptómy akromegálie patrí zvýšené potenie, parestézie, dysmorfia (prominujúca mandibula, zhrubnutie pier a nosa, makroglosia, rozstup zubov, zhrubnutie hlasu), artralgie, cefalea, slabosť a syndróm karpálneho tunela. Akromegália je ochorenie asociované s mnohými komorbiditami, vrátane metabolických, kardiovaskulárnych, respiračných, neoplastických a muskuloskeletálnych (3). Zo samotného rastu tumoru môže byť prítomná porucha zrakového nervu pri jeho supraselárnom raste s následnými výpadkami zorného poľa. Diagnostika akromegálie sa zakladá na potvrdení vysokej hladiny IGF-1 pre daný vek a pohlavie, vysokej hladiny RH, najmä jeho nesupresibilite v orálnom glukózovom tolerančnom teste (oGTT) (4). Zo zobrazovacích vyšetrení má dominantné postavenie MR hypofýzy a celej selárnej oblasti. Transsfenoidálna chirurgia predstavuje prvú líniu liečby pre väčšinu pacientov a môže potenciálne viesť k okamžitému vyliečeniu alebo remisii, najmä pri mikroadenómoch. Medikamentózna liečba je indikovaná väčšinou pri perzistencii ochorenia pooperačne, zatiaľ čo rádioterapia (lineárny urýchľovač, Leksellov gama nôž) je typicky vyhradená ako možnosť tretej línie liečby u pacientov, ktorí neodpovedajú adekvátne na medikamentóznú terapiu alebo majú veľký, invazívny alebo expandujúci zvyšok tumoru. Primárna medikamentózna terapia sa čoraz viac používa v mnohých krajinách a mohla by zohrať významnú úlohu u pacientov, u ktorých je nepravdepodobné, že by dosiahli remisiu po chirurgickej liečbe. Z medikamentóznej liečby sú analógy somatostatínu (SSA) prvou líniou medikamentóznej liečby. Antagonisty receptora pre rastový hormón predstavujú alternatívu pri zlyhaní somatostatínovej liečby (5). Agonisty dopamínu majú doplnkový účinok najmä pri súčasnej sekrécii prolaktínu. Nadprodukcia RH ovplyvňuje citlivosť na inzulín, glukoneogenézu a môže zmeniť funkciu β -buniek pankreasu, čo vedie k narušeniu metabolizmu glukózy v značnom percente pacientov s akromegáliou (6).

Rastový hormón v metabolizme glukózy

RH má inzulín-antagonistický efekt v metabolizme glukózy. RH priamo indukuje glukoneogenézu, glykogenolýzu, lipolýzu a podporuje inzulínovú rezistenciu (IR) v pečeni aj v periférii. Nepriamym účinkom RH prostredníctvom IGF-1 uľahčuje pôsobenie inzulínu. Okrem vplyvu na metabolizmus glukózy je známy lipolytický efekt RH s uvoľnením voľných mastných kyselín (VMK) z tukového tkaniva s následnou zníženou utilizáciou glukózy v svalu (7). Zvýšenie produkcie VMK je jedným z faktorov vedúcich k zvýšenej glukoneogenéze a k rozvoju IR (8, 9).

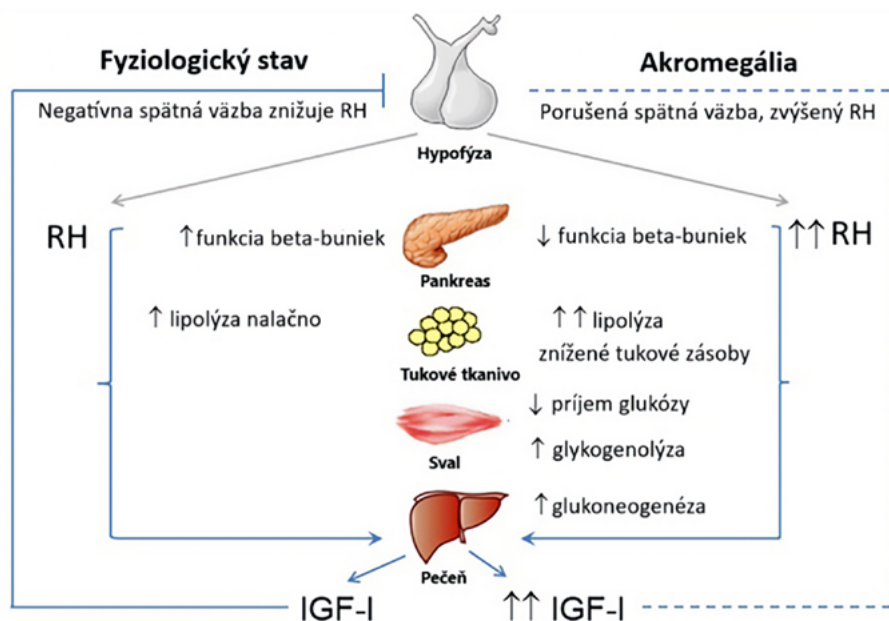
Vplyv dlhodobej endogénnej nadprodukcie RH pri akromegálii

Dlhodobá endogénna nadprodukcia RH pri akromegálii spôsobuje zmenu signalizácie inzulínu, a to znížením expresie kľúčových modulátorov inzulínovej signalizácie, ako aj potláčaním kľúčovej signálnej dráhy zapojenej do stimulácie vychytávania glukózy vo svaloch a tuku, čo ďalej vedie k IR (10). Sekundárna IR v dôsledku dlhodobej nadprodukcie RH je vo všeobecnosti kompenzovaná zvýšenou sekréciou inzulínu z β -buniek, pričom pri poklese sekrécie inzulínu sa môže vyvinúť abnormálna glukózová tolerancia. Preto poškodenie funkcie pankreatických β -buniek s následným znížením sekrécie inzulínu významne prispieva k poruche metabolizmu glukózy u pacientov s akromegáliou s IR. Celkovo sa zdá, že IR vyvolaná RH je hlavne dôsledok zvýšenej lipolýzy a narušeného pôsobenia inzulínu v periférnych tkanivách, ktoré vedie k zníženiu vychytávania glukózy a zvýšeniu glukoneogenézy v pečeni (11).

Inzulínu podobný rastový faktor 1 v metabolizme glukózy

IGF-1 má inzulín-agonistické účinky, potenciálne pôsobiace proti inzulín-antagonistickým účinkom RH. Za fyziologických podmienok IGF-1 zlepšuje glukózovú homeostázu a zvyšuje citlivosť na inzulín, najmä v kostrových svaloch. Prierezové populačné štúdie ukázali, že nízke aj

Obr. 1. Účinky hypersekrécie RH/IGF-1 v metabolických orgánoch



IGF-1 – inzulínu podobný rastový faktor 1; RH – rastový hormón

vysoké hladiny IGF-1 sú spojené so zvýšenou inzulínovou rezistenciou, zdôrazňujú zložitosť systému IGF-1, ktorý pravdepodobne odráža, že IGF-1 je biomarker závislý od pohlavia a veku a nielen od aktivity RH, ale aj stavu výživy (12). Cirkulujúci IGF-1 sám o sebe však pravdepodobne hrá veľmi malú úlohu v regulácii homeostázy glukózy pri akromegálii.

Akromegália a poruchy metabolizmu glukózy

Prevalencia porúch metabolizmu glukózy je prítomná u cca 50 % pacientov s novodiagnostikovanou akromegáliou (13). Sekundárny DM pri akromegálii je klasifikovaný ako špecifický typ DM, pričom sa očakáva, že jeho prítomnosť závisí od aktivity akromegálie, a trvania ochorenia (14, 15). Príjem živín a glukózy fyziologicky potláča sekréciu RH u zdravých jedincov, ale nie u pacientov s akromegáliou u ktorých práve nedostatočná supresia RH v oGTT teste slúži na diagnostiku ochorenia. Akromegália je stav inzulínovej rezistencie. Podľa nedávnej veľkej metaanalýzy (492 pacientov s akromegáliou vs. 12 745 bežnej populácie) je homeostatický model hodnotenia inzulínovej rezistencie (HOMA-IR) u pacientov s akromegáliou bez liečby vyšší, ako u bežnej populácie (16). Podobne kohortové štúdie ukazujú zníženú citlivosť na inzulín počas intravenózneho oGTT (17), zníženú rýchlosť infúzie glukózy počas hyperinzulinémického euglykemického klampu a znížený homeostatický model hodnotenia citlivosti na inzulín (18). Tieto ukazovatele citlivosti na inzulín sú narušené nielen u akromegalických pacientov s DM, ale aj u pacientov s normálnou glukózovou toleranciou (NGT) (16, 17, 18), čo naznačuje, že inzulínová rezistencia je primárnym patofyziologickým defektom metabolizmu glukózy pri akromegálii. Liečba akromegálie a biochemická kontrola ochorenia znižujú riziko novovzniknutého DM, čo môže viesť k remisii preexistujúceho DM (19). V súlade s týmito pozorovaniami sa preukázalo, že pacienti s prediabetom a DM majú vyššie hladiny IGF-1, ako aj hladiny RH, v porovnaní pacientmi s normálnou glukózovou toleranciou (19, 20, 21). Medzi ďalšie rizikové faktory hyperglykémie pri akromegálii patrí vek pacienta (22), vyšší index telesnej hmotnosti (BMI) (22), prítomnosť artériovej hypertenzie (20, 22), ženské pohlavie (20) a rodinná anamnéza DM (23). Okrem toho, vznik DM pri akromegálii je v mladšom veku v porovnaní s bežnou populáciou (22). Patológia samotného tumoru hypofýzy môže korelovať s metabolickým statusom pacientov s akromegáliou, keďže niektorí autori preukázali, že

u pacientov s čistými somatotrofnými adenómami bol signifikantne vyšší výskyt porúch metabolizmu glukózy v porovnaní s pacientmi so zmiešanými adenómami hypofýzy bez ohľadu na hladiny RH/IGF-1 (24). Prítomnosť sekundárneho DM zhoršuje klinický stav a prognózu akromegálie. Štúdie potvrdili, že výskyt prediabetu/DM zvyšuje celkovú mortalitu (23), mieru malignity, ako aj kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu (23) v porovnaní so samotnou akromegáliou.

Špecifická liečba akromegálie a jej vplyv na glukózový metabolizmus

Liečba akromegálie a biochemická kontrola znižujú riziko novovzniknutého DM (25). Poľská štúdia zahŕňajúca 239 pacientov s akromegáliou dokumentovala významné zlepšenie glukózovej homeostázy a citlivosti na inzulín po operačnej liečbe. Toto zlepšenie nekorelovalo s dosiahnutím biochemickej kontroly (26). V súlade s tým v novšej štúdii chirurgická liečba akromegálie viedla k zlepšeniu metabolizmu glukózy u vyliečených aj nevyliečených pacientov (27). Akonáhle je však funkcia β -buniek narušená, môže dôjsť k abnormálnemu metabolizmu glukózy pretrvávajúcemu aj po chirurgickom vyliečení akromegálie (28). Ak nie je chirurgická liečba kúratívna, vo vybraných prípadoch možno použiť rádioterapiu. Retrospektívna štúdia zahŕňajúca 128 pacientov s akromegáliou, ktorí podstúpili rádioterapiu, preukázala zlepšenie glykemického profilu u diabetických pacientov. Zlepšenie korelovalo s nižšími hladinami RH po liečbe (29).

Colao a kol. prospektívne hodnotili metabolizmus glukózy u 100 pacientov s akromegáliou počas 5 rokov. Autori pozorovali len zlepšenie hladín glukózy nalačno u pacientov na liečbe SSA a nie po chirurgickej liečbe. U pacientov liečených chirurgickým zákrokom zistili zníženie HOMA-IR, ale nezistili zmeny HbA_{1c} alebo hladín inzulínu nalačno (30). Operácia však zlepšila lipidový profil, signifikantne sa znížila hypertriglycerolémia a zvýšili sa hodnoty HDL, čo je v súlade s inými štúdiami (30, 31). Chirurgická resekcia adenómu môže zvrátiť model lipodystrofie spojennej s akromegáliou, ale s rozdielnymi účinkami u mužov a žien, pričom muži vykazujú väčší nárast viscerálneho a podkožného tuku (31). Štúdie ukázali zvýšenie tukovej hmoty po liečbe so znížením bazálneho metabolizmu a chudej hmoty (31). RH môže indukovať syntézu proteínov a zvýšiť kostrové svalstvo inhibíciou myostatínu vo svalu (28).

Možnosti medikamentóznej liečby akromegálie sú uvedené v Tab. 1

Tab. 1. Možnosti medikamentóznej liečby akromegálie (72)

Liek	Mechanizmus účinku	Dávkovanie	Biochemická účinnosť	Účinok na tumor	Hlavné vedľajšie účinky
Oktreotid s dlhodobým uvoľňovaním	Ligand SSTR (vyššia afinita k SSTR2)	10 – 40 mg/mesačne, i. m.	30 – 55 %	Zmenšenie TU (66 %)	GIT ťažkosti (hnačka, abdominalgie, nauzea, meteorizmus, menej často obštipácia), reakcie v mieste vpichu. Pri dlhodobej liečbe sa u 5 – 20 % pacientov vyskytuje cholelitiáza.
Lanreotid autogel	Ligand SSTR (vyššia afinita k SSTR2)	60 – 120 mg/mesačne, s. c.	30 – 55 %	Zmenšenie TU (62,9 %)	Hyperglykémia (až u 70 % pacientov), GIT ťažkosti, reakcie v mieste vpichu
Pasireotid	Ligand SSTR (vyššia afinita k SSTR5)	40 – 60 mg/mes., s. c. (0,6 – 0,9 mg 2x denne s. c.)	54 %	Zmenšenie TU (62,9 %)	Hyperglykémia (až u 70 % pacientov), GIT ťažkosti, reakcie v mieste vpichu
Pegvisomant	Antagonista RH receptora	10 – 40 mg/deň, s. c.	70 %	Bez efektu	Reakcie v mieste vpichu, zvýšené pečenevé enzýmy
Kabergolín	Agonista dopamínového receptora	1,5 – 3,5 mg/týž., p. o.	18 %	Zmenšenie TU (33 %)	GIT ťažkosti (nauzea, vracanie a epigastrické ťažkosti), únava, ortostáza, dyspnoe, upchatý nos, bolesť hlavy, valvulárna regurgitácia

GIT – gastrointestinálny trakt; RH – rastový hormón; SSTR – somatostatínový receptor; TU – tumor

SSA prvej generácie

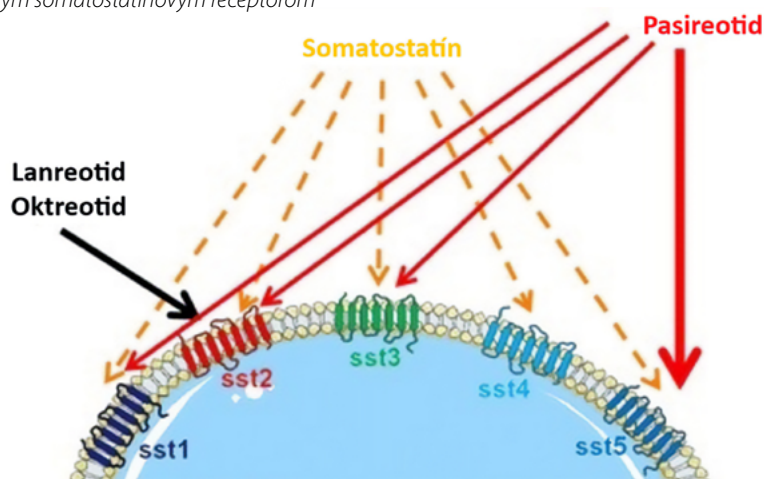
SSA prvej generácie (oktreotid a lanreotid) pôsobia najmä na somatostatínové receptory 2. typu, v menšej miere na receptory podtypu 5, čo vedie k potlačeniu sekrécie RH a ku kontrole proliferácie somatotrofov (Obr. 2). Účinnosť lanreotidu a oktreotidu LAR je podobná, s dosiahnutím normalizácie IGF-1 a RH u 30 – 55 % pacientov (31). Táto liečba môže ovplyvniť homeostázu glukózy znížením sekrécie pankreatického inzulínu a glukagónu, hoci klinický význam týchto účinkov je kontroverzný. Z dlhodobého hľadiska by znížená sekrécia inzulínu mohla byť vyvážená zlepšením citlivosti na inzulín vyvolanou prvou generáciou SSA (31, 32). Na druhej strane, hoci niektoré štúdie preukázali zhoršenie glykemickej kontroly u pacientov s akromegáliou liečených SSA prvej generácie, iné tieto výsledky nepotvrdili (33, 34). Metaanalýza 31 štúdií vykonaných v rokoch 1987 až 2008 preukázala, že SSA prvej generácie, používané v konvenčnom dávkovacom režime, významne neovplyvňujú glykémiu nalačno (IFG) a nespôsobujú významné zvýšenie HbA_{1c}. Naopak, môžu viesť k mierne zhoršenej odpovedi v oGTT (35). Tieto zistenia boli potvrdené v multicentrickej 48-týždňovej štúdii s použitím lanreotidu ako liečby prvej línie (36). Na druhej strane, v nedávnej metaanalýze 47 prospektívnych intervenčných štúdií u 1 297 pacientov s akromegáliou sa zistilo, že SSA prvej generácie ovplyvňujú glykemický stav, a to znížením inzulínu, zvýšením hladiny glukózy v oGTT, zvýšením HbA_{1c} s výrazným zvýšením IFG, keď boli použité ako liečba druhej línie (37). V prospektívnej štúdii vykonanej u 112 pacientov, ktorí dostali SSA prvej generácie ako liečbu prvej línie, bola kontrola ochorenia jednou z hlavných prediktorov zmien glukózovej tolerance. Až na zvýšenie hladín IFG počas prvého mesiaca liečby SSA, nedošlo u väčšiny pacientov k žiadnej zmene, alebo dokonca k zlepšeniu glukózovej tolerance po 12 mesiacoch liečby SSA (38). V retrospektívnej longitudinálnej štúdii bola prevalencia DM zvýšená u pacientov liečených lanreotidom (39). Zvýšenie dávok alebo frekvencie podávania SSA prvej generácie sa nejaví, že by malo škodlivý vplyv na metabolizmus glukózy. V dvoch rôznych klinických štúdiách boli pacienti, ktorí nereagovali alebo čiastočne reagovali na štandardné dávky SSA, randomizovaní do skupiny buď na vysokodávkové, alebo vysokofrekvenčné SSA

počas 6 mesiacov. V oboch štúdiách nebol metabolizmus glukózy významne ovplyvnený bez rozdielu medzi vysokými dávkami a vysokými frekvenciami podávania (40, 41). Liečba vysokými dávkami bola aplikovaná v štúdii PRIMARYS, v ktorej boli liečení pacienti počas 12 mesiacov s lanreotidom autogélom v dávke 120 mg/4 týždne. Počas liečby sa zlepšila glykemická kontrola u pacientov s DM, čo sa prejavilo klinicky relevantným znížením HbA_{1c} a u nediabetických pacientov neboli pozorované žiadne významné zmeny (42). Údaje zo Somatuline Depot for Acromegaly (SODA) registra preukázali podobné priemerné hladiny HbA_{1c} po 12 a 24 mesiacoch liečby lanreotidom u oboch skupín pacientov s DM resp. s normálnym metabolizmom glukózy. Avšak po 24 mesiacoch terapie sa normalizácia IGF-1 dosiahla menej často u diabetických pacientov (43). Na záver sa zdá, že SSA prvej generácie môžu mať vplyv na metabolizmus glukózy. Preto sa odporúča pravidelné monitorovanie glukózy u týchto pacientov.

Pasireotid

Pasireotid je novšie vyvinutý preparát, ktorý sa viaže na somatostatínové receptory okrem 4. podtypu (Obr. 2). V klinických štúdiách má pasireotid LAR porovnateľný efekt pri znižovaní koncentrácií IGF-1 ako SSA prvej generácie. Avšak na rozdiel od nich, liečba pasireotidom spôsobuje hyperglykémiu až u 70 % pacientov, vrátane sekundárneho diabetu u 25 – 40 % pacientov (44). V Paola štúdii pacienti liečení pasireotidom mali častejšie prítomnú hyperglykémiu, ako pacienti liečení prvou generáciou SSA. C2305 bola multicentrická randomizovaná 12-mesačná štúdia porovnávajúca pasireotid LAR 40 mg/28 dní s oktreotidom LAR 20 mg/28 dní, v ktorej výskyt hyperglykémie bol vyšší u pacientov liečených pasireotidom, ako u pacientov liečených oktreotidom (57,3 vs. 21,7 %) (44). Křížové rozšírenie tejto štúdie zahŕňalo 119 pacientov s nekontrolovaným ochorením, ktorí boli prevedení buď na pasireotid LAR alebo na oktreotid LAR. Hyperglykémia sa vyskytla u 27,2 % pacientov liečených pasireotidom a u 13,2 % pacientov liečených oktreotidom. Pre ťažkú hyperglykémiu bolo prerušenie liečby hlásené u 13,2 % pacientov liečených pasireotidom a u žiadneho z prípadov liečených oktreotidom (45). Multicentrická randomizovaná 24-týždňová štúdia PAOLA porovnávala pasireotid LAR 40 a 60 mg s oktreotidom LAR

Obr. 2. Afinita SSA k jednotlivým somatostatínovým receptorom



Upravené podľa Petersenn S, Endocrine Updates 2011

30 mg alebo lanreotid autogélom 120 mg u pacientov s neadekvátne kontrolovanou akromegáliou. DM bol diagnostikovaný u 21 a 26 % pacientov liečených pasireotidom LAR 40 a 60 mg v uvedenom poradí, zatiaľ čo v metabolizme glukózy neboli žiadne významné zmeny u pacientov na liečbe SSA prvej generácie (46). Účinok pasireotidu na homeostázu glukózy bol podobný u pacientov, ktorí reagovali na liečbu, ako u pacientov bez odpovede na liečbu a glykemický stav pred začatím liečby pasireotidom predpovedal rozvoj DM (47). V štúdií ACCESS po 3 mesiacoch terapie bol DM diagnostikovaný u 40 % pacientov. Celkom 4/42 pacientov prerušilo užívanie pasireotidu z dôvodu závažnej hyperglykémie. Avšak u približne 70 % pacientov v prvej línii boli antidiabetiká schopné zvládnuť hyperglykémiu (48). V štúdií PAPE celkovo 61 pacientov s dobre kontrolovanou akromegáliou pomocou kombinovanej terapie prvou generáciou SSA plus pegvisomnat (PEG) prešlo na pasireotid samotný alebo v kombinácii s PEG. Po 24 týždňoch liečby bola najčastejším hláseným nežiaducim účinkom hyperglykémia (88,5 % pacientov), pričom hyperglykémia 3. a 4. stupňa sa vyskytla u 23 % prípadov. U pacientov, ktorí prerušili liečbu z dôvodu ťažkej hyperglykémie, sa metabolizmus glukózy úplne obnovil. Najrelevantnejším prediktorom pre rozvoj DM bola východisková hladina HbA_{1c} (49). Hyperglykemický účinok pasireotidu možno vysvetliť jeho väzbou. α bunky produkujúce glukagón prevažne exprimujú somatostatínové receptory 2 (SSTR2), zatiaľ čo β bunky produkujúce inzulín exprimujú hlavne receptory SSTR2 a SSTR5. Pasireotid väzbou s vysokou afinitou pre SSTR5 potláča sekréciu inzulínu, zatiaľ čo inhibičný účinok na sekréciu glukagónu je len mierny. Táto nerovnováha inzulín-glukagón by mohla vysvetliť celkové zvýšenie hladín glukózy (50). Okrem toho sa zdá, že pasireotid znižuje inkretínovú odpoveď, zatiaľ čo citlivosť na inzulín nie je ovplyvnená (50). V jednotýždňovej štúdií fázy I vykonanej u zdravých dobrovoľníkov boli vildagliptín a liraglutid účinnejšie ako metformín alebo nateglinid pri minimalizácii zmien hladín glukózy súvisiacich s liečbou pasireotidom, čo potvrdzuje existenciu abnormálnej inkretínovej odpovede (51). Pred začatím liečby pasireotidom by mali pacienti mať vyšetrený metabolizmus glukózy a u diabetických pacientov sa má pred začatím liečby pasireotidom optimalizovať hypoglykemická liečba (31). Hladiny glukózy sa zvyčajne zvýšia počas prvých 1 až 3 mesiacov liečby a potom zostávajú stabilné (52, 53). Pacienti s normálnou hladinou glukózy pred začatím liečby pasireotidom by si mali monitorovať hladiny glukózy v krvi raz alebo dvakrát týždenne počas prvých 1 až 3 mesiacov. Pacienti s poruchou metabolizmu glukózy však na začiatku vyžadujú denný selfmonitoring hladiny glukózy v krvi (52, 53). Ak hladiny glukózy zostávajú zvýšené napriek diétnej liečbe, metformín je dobrou liečbou prvej línii, ak hyperglykémia pretrváva, logickejšou voľbou je buď agonista glukagónu podobného peptidu 1 (GLP-1) alebo inhibitor dipeptidylpeptidázy-4 (DPP4), berúc do úvahy účinky pasireotidu na sekréciu inkretínov (53). Pacienti so závažnejšou hyperglykémiou by mali prerušiť liečbu pasireotidom alebo začať liečbu inzulínom, ak nie sú dostupné žiadne iné spôsoby liečby akromegálie (53).

Nové SSA

Vyvíjajú sa/testujú sa nové SSA s cieľom prekonať diabetogénne účinky dostupných molekúl.

Somatoprim je zlúčenina, ktorá ešte nie je komerčne dostupná. Viazal sa na ľudský SSTR2, SSTR4 a SSTR5 a in vitro sa preukázalo, že znižuje sekréciu RH zo somatotropných tumorov hypofýzy a nemá významné účinky na sekréciu inzulínu a glukagónu (54).

AP102 je nový duálny SSTR2/SSTR5 špecifický SSA, pri ktorom sa dokázalo, že znižuje hladiny RH bez toho, aby spôsobil hyperglykémiu počas akútneho alebo chronického podávania na modeli zdravých potkanov (55).

Pegvisomant

Niekoľko štúdií ukázalo pozitívny vplyv PEG na metabolizmus glukózy. Účinky dlhodobej liečby PEG boli hodnotené v štúdií zahŕňajúcej 160 pacientov, u ktorých hladiny inzulínu a glukózy v sére nalačno výrazne klesli počas liečby PEG, hoci žiadny z týchto pacientov nebol diabetik na začiatku (56). V inej štúdií u piatich pacientov s akromegáliou a IR liečba PEG na 12 týždňov znížila hladinu inzulínu nalačno, IFG a HbA_{1c} . Tento pokles bol progresívny a dosiahol maximálnu úroveň po 6 mesiacoch liečby (57). V porovnaní s prvou generáciou SSA, PEG vykazuje lepší vplyv na homeostázu glukózy a citlivosť na inzulín (58). Prospektívna štúdia ukázala, že IFG a hladiny glukózy po oGTT boli u pacientov na PEG nižšie, v porovnaní s pacientmi liečenými prvou generáciou SSA, zatiaľ čo IR sa zlepšila u všetkých pacientov s kontrolovanou akromegáliou (59). Zatiaľ čo iné štúdie preukázali pozitívny vplyv PEG na úrovni IFG, postprandiálnej glykémie (IGT), HbA_{1c} a citlivosti na inzulín, vplyv na VMK je stále kontroverzný. Niektoré štúdie uvádzajú pokles VMK počas liečby PEG (57, 60). Avšak v nedávnej štúdií vykonanej u pacientov bez akromegálie s DM 1. typu, liečba PEG zvýšila citlivosť pečene na inzulín, bez významných zmien v VMK (61). ACROSTUDY je globálna štúdia vykonaná s cieľom monitorovať bezpečnosť a účinnosť PEG (62, 63). Údaje z talianskeho registra ACROSTUDY potvrdili celkový pozitívny vplyv PEG na metabolizmus glukózy. Údaje zo španielskej kohorty ACROSTUDY ukázali, že u pacientov s akromegáliou s DM bola liečba PEG schopná vyvolať významný pokles hladín IFG. V súlade s predchádzajúcimi zisteniami, diabetickí pacienti potrebovali vyššie dávky PEG na dosiahnutie biochemickej kontroly akromegálie (64). V nedávnej štúdií 15 pacientov s dobre kontrolovanou akromegáliou pomocou kombinovanej terapie s prvou generáciou SSA plus PEG prešlo len na terapiu PEG. Po 12 mesiacoch liečby PEG hladiny IGF-1 zostali kontrolované u 73 % z nich, pričom hladiny HbA_{1c} sa významne znížili bez potreby úpravy antidiabetickej liečby (65).

Dopamínové agonisty

Bromokryptín môže mať pozitívny vplyv na metabolizmus glukózy priamym účinkom na centrálny nervový systém a redukciou glukoneogenézy (66). Kabergolín je účinnejší pri kontrole akromegálie v porovnaní s bromokryptínom, preto sa podáva dominantne v liečbe akromegálie. Liečba kabergolínom bola spojená so stratou hmotnosti u hyperprolaktinemických pacientov (67). V pilotnej štúdií u nediabetických obéznych pacientov však zlepšenie glukózovej tolerancie počas podávania kabergolínu nekorelovalo so stratou hmotnosti (68). Momentálne chýbajú údaje týkajúce sa vplyvu agonistov dopamínu na metabolizmus glukózy pri akromegálii.

Manažment sekundárneho DM pri akromegálii

Manažment sekundárneho DM pri akromegálii si vyžaduje nielen účinnú, ale aj súbežnú kontrolu glukózového metabolizmu a hypersekrécie RH, ktorá priamo ovplyvňuje kontrolu glukózy. Ak sa chirurgickou liečbou nedosiahne remisia ochorenia, farmakologická terapia akromegálie musí zohľadniť metabolické účinky rôznych liekov. Prvolíniovou medikamentóznou liečbou u pacientov s akromegáliou je liečba SSA prvej generácie, ktorej účinky na metabolizmus glukózy sú vo väčšine prípadov neutrálne. Liečba PEG predstavuje druholíniovú liečbu a nakoľko má pozitívny vplyv na glukózovú homeostázu je vhodná u pacientov s nekontrolovaným DM, ako aj u pacientov rezistentných na liečbu SSA prvej generácie (69). Pacienti s DM, ktorí sú nedostatočne kontrolovaní buď SSA, alebo PEG ako monoterapiou môžu, profitovať z kombinovanej liečby SSA+PEG vzhľadom na jej súčasný priaznivý vplyv na glukózový metabolizmus v porovnaní s monoterapiou. Pasireotid má naopak negatívny vplyv na hladiny glukózy – zhoršenie hyperglykémie, preto je potrebné starostlivo prehodnotiť riziko verus benefit tejto liečby u pacientov so súčasným DM. Štúdie hodnotiace vplyv kabergolínu na metabolizmus glukózy u pacientov s akromegáliou neboli realizované.

Režimové opatrenia majú dôležité miesto v celkovej terapeutickej stratégii na liečbu hyperglykémie u pacientov s akromegáliou. Odporúča sa aj podpora fyzickej aktivity, pretože môže mať pozitívny vplyv na IR. Avšak implementácia chudnutia prostredníctvom nízkokalorických diét nie je vhodná u všetkých pacientov s aktívnou akromegáliou, keďže títo pacienti zvyčajne nemajú zvýšenú telesnú tukovú hmotu. Napriek tomu, pri dosiahnutí remisie ochorenia, môže nastať tendencia k priberaniu spôsobená progresívnou a reaktívnou akumuláciou tuku. V tomto štádiu sa stáva dôležité predchádzať obezite a preto by sa mala odporučiť kontrola kalorického príjmu. Ovplynvenie faktorov životného štýlu, ako ukončenie fajčenia, kontrola krvného tlaku a znižovanie lipidov je takisto odporúčané u pacientov s akromegáliou (6).

Metformín zostáva liekom prvej voľby vďaka svojej schopnosti znižovať produkciu glukózy v pečeni a zlepšovať inzulínovú senzitivitu. Nežiaduce účinky metformínu, ako je hnačka a bolesti brucha, majú väčší význam u pacientov liečených SSA, ktoré sú známe tým, že spôsobujú podobné nežiaduce reakcie. GIT ťažkosti súvisiace s liečbou SSA u väčšiny pacientov s dĺžkou podávania ustupujú. Agonisty receptorov GLP-1 a inhibítory DPP4 by mali byť zvážené ako druhá línia liečby v individuálnych prípadoch, pričom zohrávajú dôležitú úlohu pri liečbe hyperglykémie indukovanej pasireotidom (53). Osobitná opatrnosť by sa mala venovať používaniu inhibítorov sodíkovo-glukózového ko-

transportéra 2 (SGLT-2), nakoľko pacienti s akromegáliou majú zvýšené riziko vzniku diabetickej ketoacidózy (DKA), čo je bežná komplikácia inhibítorov SGLT-2. Preto inhibítory SGLT-2 nie sú zvyčajne odporúčané u pacientov s akromegáliou (70). Liečba inhibítormi SGLT-2 sa môže zvážiť pre určité skupiny pacientov s akromegáliou, a to so srdcovým zlyhaním a chronickým ochorením obličiek, ktorí by mohli z tejto liečby profitovať, ale malo by sa u nich starostlivo zvážiť potenciálne riziko DKA (70). Liečba derivátmi sulfonylurey nie je vhodná kvôli ich vplyvu na prírastok hmotnosti a absencii kardiovaskulárnych výhod, ako aj liečba tiazolidindiónmi kvôli ich účinku na retenciu tekutín, čo môže mať negatívny vplyv na KVS komorbidity pri akromegálii (70). Pridanie inzulínu sa môže zvážiť, ale malo by sa ideálne používať ako doplnok k metformínu a aspoň jednej ďalšej antidiabetickej liečbe. Súčasný konsenzus Americkej diabetickej asociácie (ADA) a Európskej asociácie pre štúdium diabetu (EASD) odporúča zvážiť použitie GLP-1 pred začatím inzulínovej terapie (70).

Monitoring glykémii

Kontrola glykémie u pacientov s akromegáliou je dôležitým prediktorom rozvoja nežiaducich účinkov súvisiacich s hyperglykémiou. Odporúčané je východiskové hodnotenie glykémie a monitorovanie prípadných nepriaznivých účinkov liečby najmä počas prvých 3 mesiacov po začatí liečby alebo pri eskalácii dávky/zmene liečby. U pacientov s aktívnou akromegáliou a stabilnými glykémiami sa odporúčajú ročné kontroly glukózového a lipidového metabolizmu (71). Časový rámec na skríning u pacientov s kontrolovaným ochorením nie je úplne jasný, ale mal by závisieť od veku, BMI, typu liečby a prítomnosti iných komorbidít (71). Odporúčania monitoringu glykémii pri liečbe pasireotidom sú uvedené v rámci odstavca s názvom Pasireotid.

Záver

Akromegália a diabetes mellitus sú dve ochorenia, ktoré sú často prepojené prostredníctvom hormonálnych a metabolických mechanizmov. Zvýšená produkcia rastového hormónu pri akromegálii vedie k inzulínovej rezistencii, ktorá môže vyústiť do rozvoja diabetu mellitus. Správna a včasná diagnostika akromegálie je rozhodujúca pre minimalizáciu rizík spojených s diabetom, pretože efektívna liečba akromegálie môže zlepšiť citlivosť na inzulín a metabolický stav pacienta. Integrovaný prístup, ktorý zahŕňa monitorovanie a liečbu oboch stavov, je zásadný pre zlepšenie celkového zdravia a kvality života pacientov s akromegáliou.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATÚRA

1. Melmed S. Pituitary-tumor endocrinopathies. *N Engl J Med.* 2020;382:937-950.
2. Fleseriu M, Biller BMK, Freda PU, et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary.* 2021;24(1):1-13.
3. Giustina A, Biermasz N, Casanueva FF, et al. Consensus on criteria for acromegaly diagnosis and remission. *Pituitary.* 2024;27(1):7-22.
4. Katznelson L, Laws E.L, Melmed S, et al. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):3933-3951.
5. Zahr R, Fleseriu M. Updates in Diagnosis and Treatment of Acromegaly. *European Endocrinology.* 2018;10:57-61.
6. Frara S, Maffezzoni F, Mazziotti G, Giustina A. Current and emerging aspects of diabetes mellitus in acromegaly. *Trends Endocrinol Metab.* 2016;27:470-83.
7. Moller N, Jorgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev.* 2009;30:152-77.

8. Ferraù F, Albani A, Ciresi A, et al. Diabetes Secondary to Acromegaly: Physiopathology, Clinical Features and Effects of Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:358.
9. Laager R, Ninnis R, Keller U. Comparison of the effects of recombinant human insulin-like growth factor-I and insulin on glucose and leucine kinetics in humans. *J Clin Invest*. 1993;92:1903-9.
10. del Rincon JP, Iida K, Gaylinn BD, et al. Growth hormone regulation of p85alpha expression and phosphoinositide 3-kinase activity in adipose tissue: mechanism for growth hormone-mediated insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56:1638-46.
11. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev*. 2018;98:2133-223.
12. Friedrich N, Thuesen B, Jørgensen T, et al. The association between IGF-I and insulin resistance: a general population study in Danish adults. *Diabetes Care*. 2012;35:768-73.
13. 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;17:81-9.
14. Yun SJ, Lee JK, Park SY, et al. Descriptive Epidemiology and Survival Analysis of Acromegaly in Korea. *J Korean Med. Sci*. 2021;36:1-10.
15. Colao A, Grasso LFS, Cera M, et al. Association between biochemical control and comorbidities in patients with acromegaly: an Italian longitudinal retrospective chart review study. *J Endocrinol. Investig*. 2020;43:529-538.
16. Biagetti B, Aulinas A, Casteras A, et al. HOMA-IR in acromegaly: a systematic review and meta analysis. *Pituitary*. 2021; 24:146-158.
17. Niculescu DA, Dusceac R, Caragheorghopol A, et al. Disposition Index in Active Acromegaly. *Front. Endocrinol*. 2019;10.
18. Dreval AV, Trigoloso IV, Misnikova IV, et al. Prevalence of diabetes mellitus in patients with acromegaly. *Endocr. Connect*. 2014;3:93-98.
19. Berkman S, Brun J, Schuetz P, et al. Prevalence and outcome of comorbidities associated with acromegaly. *Acta Neurochir*. 2021;163:3171-3180.
20. González B, Vargas G, de Los Monteros ALE, et al. Persistence of Diabetes and Hypertension after Multimodal Treatment of Acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2018;103:2369-2375.
21. Niculescu D, Purice M, Coculescu M. Insulin-like growth factor-I correlates more closely than growth hormone with insulin resistance and glucose intolerance in patients with acromegaly. *Pituitary*. 2013;16:168-174.
22. Fieffe S, Morange I, Petrossians P, et al. Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolution: Data from the French Acromegaly Registry. *Eur. J. Endocrinol*. 2011;164: 877884.
23. Esposito D, Olsson DS, Franzén S, et al. Effect of Diabetes on Morbidity and Mortality in Patients With Acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2022;107:2483-2492.
24. Cheng S, Al-Agha R, Araujo PB, et al. Metabolic glucose status and pituitary pathology portend therapeutic outcomes in acromegaly. *PLoS ONE*. 2013; 8:e73543.
25. Yun SJ, Lee JK, Park SY, Chin SO. Descriptive Epidemiology and Survival Analysis of Acromegaly in Korea. *J. Korean Med. Sci*. 2021;36:1-10.
26. Stelmachowska-Banas M, Zielinski G, Zdunowski P, et al. The impact of transsphenoidal surgery on glucose homeostasis and insulin resistance in acromegaly. *Neurol Neurochir Pol*. 2011; 45:328-34.
27. Helseth R, Carlsen SM, Bollerslev J, et al. Preoperative octreotide therapy and surgery in acromegaly: associations between glucose homeostasis and treatment response. *Endocrine*. 2016; 51:298-307.
28. Kinoshita Y, Fujii H, Takeshita A, et al. Impaired glucose metabolism in Japanese patients with acromegaly is restored after successful pituitary surgery if pancreatic {beta}-cell function is preserved. *Eur J Endocrinol*. 2011; 164:467-73.
29. Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, Ponvert D, et al. Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: long-term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85:3779-85.
30. 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.
31. Frara S, Maffezzoni F, Mazziotti G, Giustina A. Current and emerging aspects of diabetes mellitus in acromegaly. *Trends Endocrinol Metab*. 2016; 27:470-83.
32. Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LF, et al. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary*. 2017; 20:46-62.
33. Grasso LF, Auriemma RS, Pivonello R, Colao A. Adverse events associated with somatostatin analogs in acromegaly. *Expert Opin Drug Saf*. 2015; 14:1213-26.
34. Valea A, Carsote M, Ghervan C, Georgescu C. Glycemic profile in patients with acromegaly treated with somatostatin analogue. *J Med Life*. 2015; 8:82-6.
35. Mazziotti G, Floriani I, Bonadonna S, et al. Effects of somatostatin analogs on glucose homeostasis: a metaanalysis of acromegaly studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:1500-8.
36. Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S, et al. Tumor shrinkage with lanreotide Autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: results of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99:1282-90.
37. Cozzolino A, Feola T, Simonelli I, et al. Somatostatin analogs and glucose metabolism in acromegaly: a meta-analysis of prospective interventional studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(6):2089-2099.
38. Colao A, Auriemma RS, Savastano S, et al. Glucose tolerance and somatostatin analog treatment in acromegaly: a 12-month study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:2907-14.
39. Sagvand BT, Khairi S, Haghshenas A, et al. Monotherapy with lanreotide depot for acromegaly: longterm clinical experience in a pituitary center. *Pituitary*. 2016; 19:437-47.
40. Giustina A, Mazziotti G, Cannavo S, et al. High-dose and high-frequency lanreotide autogel in acromegaly: a randomized, multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102:2454-64.
41. Mazziotti G, Porcelli T, Bogazzi F, et al. Effects of high-dose octreotide LAR on glucose metabolism in patients with acromegaly inadequately controlled by conventional somatostatin analog therapy. *Eur J Endocrinol*. 2011; 164:341-7.
42. Caron PJ, Petersenn S, Houchard A, et al. Glucose and lipid levels with lanreotide autogel 120 mg in treatment-naive patients with acromegaly: data from the PRIMARYS study. *Clin Endocrinol*. 2017; 86:541-51.
43. Salvatori R, Gordon MB, Woodmansee WW, et al. A multicenter, observational study of lanreotide depot/autogel (LAN) in patients with acromegaly in the United States: 2-year experience from the SODA registry. *Pituitary*. 2017; 20:605-18.
44. Colao A, Bronstein MD, Freda P, et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99:791-9.
45. Bronstein MD, Fleseriu M, Neggers S, et al. Switching patients with acromegaly from octreotide to pasireotide improves biochemical control: crossover extension to a randomized, double-blind, Phase III study. *BMC Endocr Disord*. 2016; 16:16.
46. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomized, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2:875-84.
47. Schmid HA, Brue T, Colao A, et al. Effect of pasireotide on glucose- and growth hormone-related biomarkers in patients with inadequately controlled acromegaly. *Endocrine*. 2016; 53:210-9.
48. Fleseriu M, Rusch E, Geer EB, Investigators AS. Safety and tolerability of pasireotide long-acting release in acromegaly-results from the acromegaly, open-label, multicenter, safety monitoring program for treating patients who have a need to receive medical therapy (ACCESS) study. *Endocrine*. 2017; 55:247-55.
49. Muhammad A, van der Lely AJ, Delhanty PJD, et al. Efficacy and safety of switching to pasireotide in acromegaly patients controlled with pegvisomant and first-generation somatostatin analogues (PAPE study). *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103:586-95.
50. Henry RR, Ciaraldi TP, Armstrong D, et al. Hyperglycemia associated with pasireotide: results from a mechanistic study in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98:3446-53.
51. Breitschaft A, Hu K, Hermosillo Resendiz K, Darstein C, Golor G. Management of hyperglycemia associated with pasireotide (SOM230): healthy volunteer study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 103:458-65.
52. Wildemberg LE, Gadelha MR. Pasireotide for the treatment of acromegaly. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(4):579-588.
53. Samson SL. Management of hyperglycemia in patients with acromegaly treated with pasireotide LAR. *Drugs*. 2016;76(13):1235-1243.
54. Paragliola RM, Salvatori R. Novel somatostatin receptor ligands therapies for acromegaly. *Front Endocrinol. (Lausanne)* 2018; 9:78.
55. Tarasco E, Seebeck P, Pfundstein S, et al. Effect of AP102, a subtype 2 and 5 specific somatostatin analog, on glucose metabolism in rats. *Endocrine*. 2017; 58:124-33.
56. van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* 2001; 358:1754-9.
57. Rose DR, Clemmons DR. Growth hormone receptor antagonist improves insulin resistance in acromegaly. *Growth Horm IGF Res*. 2002; 12:418-24.
58. Barkan AL, Burman P, Clemmons DR, et al. Glucose homeostasis and safety in patients with acromegaly converted from long-acting octreotide to pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:5684-91.
59. Urbani C, Sardella C, Calevro A, et al. Effects of medical therapies for acromegaly on glucose metabolism. *Eur J Endocrinol*. 2013; 169:99-108.
60. Higham CE, Rowles S, Russell-Jones D, et al. Pegvisomant improves insulin sensitivity and reduces overnight free fatty acid concentrations in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:2459-63.
61. Thankamony A, Tossavainen PH, Sleight A, et al. Short-term administration of pegvisomant improves hepatic insulin sensitivity and reduces soleus muscle intramyocellular lipid content in young adults with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024; 99:639-47.
62. Trainer PJ. Acrostudy: an overview. *Horm Res*. 2007; 68(Suppl. 5):68-9.
63. Trainer PJ. Acrostudy: the first 5 years. *Eur J Endocrinol*. 2009; 161(Suppl. 1):S19-24.
64. Bernabeu I, Pico A, Venegas E, et al. Safety of long-term treatment with Pegvisomant: analysis of Spanish patients included in global ACROSTUDY. *Pituitary*. 2016; 19:127-37.
65. Muhammad A, van der Lely AJ, O'Connor RD, et al. What is the efficacy of switching to weekly pegvisomant in acromegaly patients well controlled on combination therapy? *Eur J Endocrinol*. 2016; 174:663-7.
66. Kerr JL, Timpe EM, Petkewicz KA. Bromocriptine mesylate for glycemic management in type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother*. 2010; 44:1777-85.
67. Korner J, Lo J, Freda PU, Wardlaw SL. Treatment with cabergoline is associated with weight loss in patients with hyperprolactinemia. *Obes Res*. 2003; 11:311-2.
68. Gibson CD, Karmally W, McMahon DJ, et al. Randomized pilot study of cabergoline, a dopamine receptor agonist: effects on body weight and glucose tolerance in obese adults. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14:335-40.
69. Ságová I, Mokán M, Payer J, Vaňuga P. Pegvisomant v liečbe akromegálie. *Vnitr Lek* 2022, 68(7):E17-E22.