

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 BMD**<sup>1</sup>
- dlouhodobého významného **snížení rizika výskytu zlomenin**<sup>2</sup>



#### Reference:

1. Prolia® (denosumab). Souhrn údajů o přípravku, červenec 2023.
  2. Keaveney TM et al. Femoral and vertebral strength improvements in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab. J Bone Miner Res.
  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 (zahrnující denosumab a bisfosfonáty) nebyla stanovena. **Porucha funkce ledvin a starší pacienti (≥ 65 let):** 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 sárže. U všech pacientů je důležité 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 (GFR < 30 ml/min) nebo dialyzovaní pacienti jsou vystaveni vyššímu riziku hypokalémie. Souběžná léčba glukokortikoidy je dalším rizikovým faktorem hypokalémie. Mohou se vyskytnout kožní infekce (flegmóna) 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 bolesti a bolesti končetin. Dále byly pozorovány méně časté případy flegmóny, vzácné případy hypokalémie, hypersenzitivity, 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 netřepte. 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

Před 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-ZC-AMG162-00193

URČENO PRO ODBORNÍKY 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 Křiváňková

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 léčích, 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

|                                                                           |           |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Předmluva</b> .....                                                    | <b>IX</b> |
| <b>1. Hypofýza a diabetes mellitus</b> .....                              | <b>1</b>  |
| 1.1 Růstový hormon .....                                                  | 1         |
| 1.2 Akromegalie .....                                                     | 3         |
| 1.3 Deficit růstového hormonu<br>(GHD – growth hormone deficiency) .....  | 10        |
| 1.4 Prolaktin .....                                                       | 15        |
| 1.5 Oxytocin .....                                                        | 17        |
| 1.6 Vazopresin (antidiuretický hormon) .....                              | 17        |
| 1.7 Pituitární hypofunkce .....                                           | 20        |
| <b>2. Štítná žláza a diabetes mellitus</b> .....                          | <b>31</b> |
| 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<br>u tyreopatií .....   | 35        |
| 2.5 Metabolické účinky poruch funkce štítné žlázy .....                   | 35        |
| 2.6 Screening poruch funkce štítné žlázy u pacientů<br>s diabetem .....   | 37        |
| 2.7 Diagnostika poruch funkce štítné žlázy u pacientů<br>s diabetem ..... | 40        |
| 2.8 Specifika léčby při kombinaci funkčních tyreopatií<br>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        |
| <b>3. Příštítná tělíska a diabetes mellitus</b> .....                     | <b>55</b> |
| 3.1 Hyperparatyreóza a diabetes mellitus .....                            | 55        |
| 3.2 Hypoparatyreóza a diabetes mellitus .....                             | 67        |
| <b>4. Nadledviny a diabetes mellitus</b> .....                            | <b>85</b> |
| 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        |
| <b>5.</b> | <b>Gonády a diabetes mellitus . . . . .</b>                        | <b>151</b> |
| 5.1       | Muži. . . . .                                                      | 152        |
| 5.2       | Ženy. . . . .                                                      | 158        |
| <b>6</b>  | <b>Neuroendokrinní nádory a diabetes mellitus . . . . .</b>        | <b>187</b> |
| 6.1       | Diabetes mellitus u neuroendokrinních nádorů . . . . .             | 188        |
| 6.2       | Neuroendokrinní nádory spojené s hypoglykemií. . . . .             | 197        |
| 6.3       | Závěr a doporučení pro praxi . . . . .                             | 201        |
| <b>7.</b> | <b>Osteoporóza, fraktury a diabetes mellitus. . . . .</b>          | <b>209</b> |
| 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<br>glukózy . . . . . | 217        |
| 7.8       | Závěr a doporučení pro praxi . . . . .                             | 219        |
|           | <b>Seznam zkratk . . . . .</b>                                     | <b>227</b> |
|           | <b>Rejstřík . . . . .</b>                                          | <b>235</b> |
|           | <b>Souhrn . . . . .</b>                                            | <b>243</b> |
|           | <b>Summary . . . . .</b>                                           | <b>244</b> |



# 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<sup>†</sup>, 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.<sup>1</sup>

**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<sup>†1,3-5</sup>**
- ✓ **Zvyšuje čas v rozmezí (TIR)<sup>†1,3-5</sup>**
- ✓ **Snižuje výskyt hyper- a hypoglykémie<sup>†1,3-5</sup>**
- ✓ **Zvyšuje kvalitu života<sup>†1,6</sup>**

\*Pokud výstrahy a naměřené hodnoty z Dexcom G7 neodpovídají vašim přiznáním a očekáváním, pro rozhodnutí o léčbě použijte glukometr. †Seznam kompatibilních zařízení naleznete na [www.dexcom.com/compatibility](http://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](http://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  $\beta$ -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 diabetologenně.

## 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  $\beta$ -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"> <li>↑ proteosyntézy</li> <li>↑ aktivity LPL</li> <li>↓ vychytávání glukózy a její oxidace</li> </ul>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>↑ vychytávání a oxidace lipidů (animální modely)</li> <li>↑ vychytávání glukózy a její oxidace</li> </ul>        |
| Tuková tkáň   | <ul style="list-style-type: none"> <li>↑ lipolýzy, oxidace lipidů</li> <li>↓ vychytávání glukózy</li> </ul>                                     | stimulace a diferenciacce preadipocytů                                                                                                                  |
| Játra         | <ul style="list-style-type: none"> <li>↑ aktivity HSL</li> <li>↑ nonoxidativního metabolismu glukózy</li> </ul>                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>↓ influxu VMK do jater (supresí GH a stimulací utilizace tuků na periferii)</li> <li>↓ glukoneogeneze</li> </ul> |
| Další/obecné  | <ul style="list-style-type: none"> <li>↑ nonoxidativního metabolismu glukózy</li> <li>↑ produkce lipoproteinů</li> <li>↑ oxidace WMK</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>optimalizace funkce mitochondrií (zvýšení energetického výdeje)</li> <li>↓ sekrece inzulinu</li> </ul>           |

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 (glukózový 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).

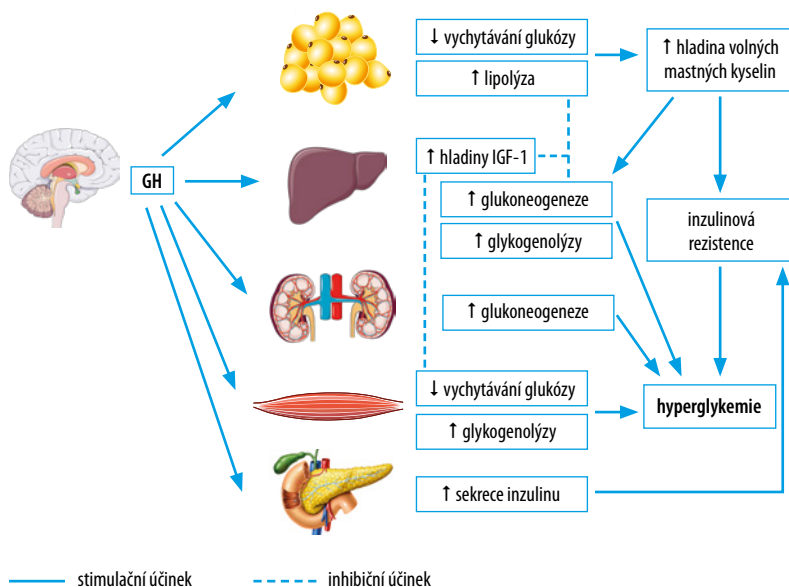
### 1.2.2 Epidemiologie akromegalie u pacientů s diabetes mellitus

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 inzulinové senzitivity přímou interferencí s inzulinovou signalizační kaskádou ve svalových a tukových buňkách [18]), ale také nepřímo přes IGF-1 (19). Za fyziologických podmínek IGF-1 homeostázu glukózy zlepšuje zvýšením inzulinové 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). Inzulinová rezistence indukovaná GH je kompenzována zvýšenou produkcí inzulinu.



**Obrázek 1.1** Vliv nadprodukce GH na metabolismus glukózy (upraveno podle Ferràù 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  $\beta$ -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/analogu 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

**Tabulka 1.2** Farmakoterapie akromegalie a její vliv na metabolismus glukózy (upraveno podle Ferràu F, Albani A, Ciresi A, Giordano C, Cannavò S, 2018 [8])

| Farmakoterapie akromegalie                                          | Vliv na metabolismus glukózy                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. generace SSA s působením na SSTR 2 a 5 (oktreotid, lanreotid)    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bez výraznějšího vlivu na FPG, HbA<sub>1c</sub>, mírně zhoršují glykemickou odpověď v oGTT (metaanalýza, 23).</li> <li>• Snížení inzulinu, zvýšení glykemie v oGTT, mírné zvýšení HbA<sub>1c</sub>, bez vlivu na FPG (metaanalýza prospektivních studií, 24).</li> </ul> |
| Pasireotid (multireceptorový agonista, působící na SSTR 1, 2, 3, 5) | Hyperglykemie u 88,5 % (25), diabetes u 40 % (26).                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Nové SSA                                                            | Méně negativní vliv na glukózový metabolismus (28).                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Pegvisomant                                                         | Snížení FPG, HbA <sub>1c</sub> , i glykemické odpovědi během oGTT (29, 30).                                                                                                                                                                                                                                       |
| Dopaminergní agonisté                                               | Antidiabetologenní působení (bromokriptin, 31), omezená data u cabergolinu (33).                                                                                                                                                                                                                                  |

FPG – glykemie nalačno, HbA<sub>1c</sub> – glykovaný hemoglobin, oGTT – orální glukózový toleranční test, SSA – ligandy (agonisté) somatostatinových receptorů, SSTR – somatostatinový receptor

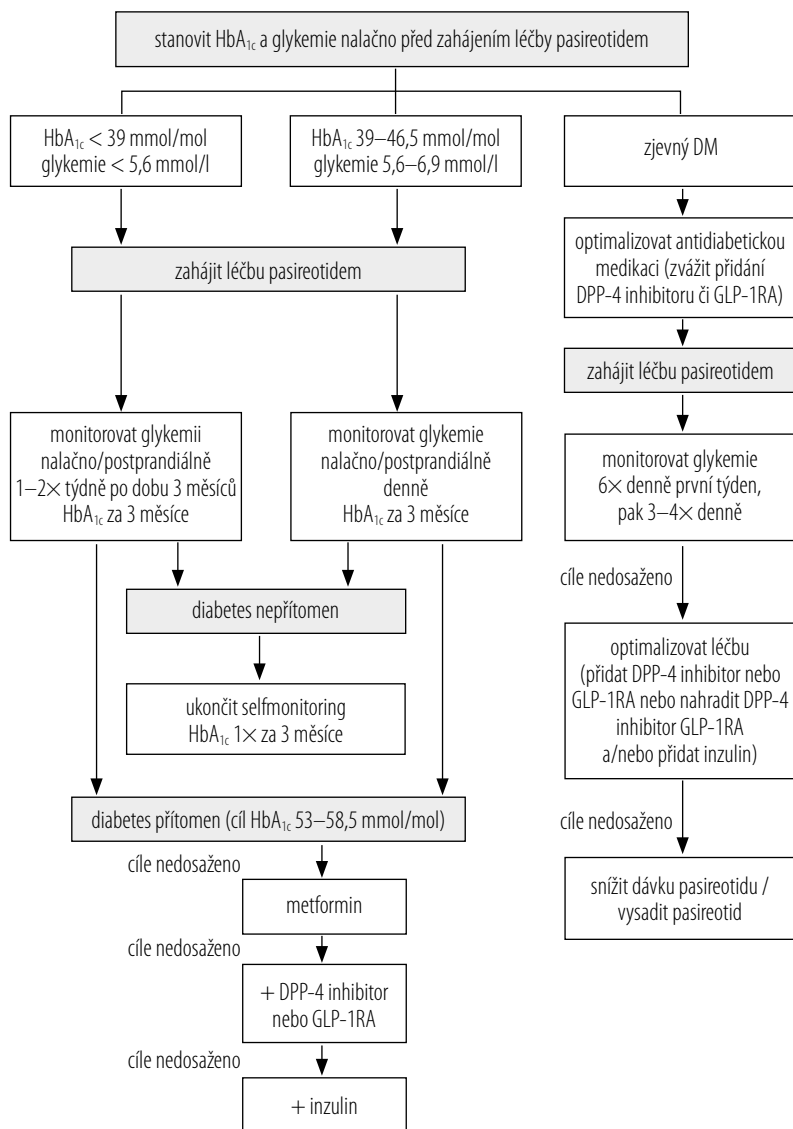
volbu u akromegaliků s nekontrolovaným diabetem rezistentních na první generaci SSA.

Dopaminergní agonisté (bromokriptin, cabergolin) mohou prostřednictvím své vazby na dopaminergní D2 receptory potlačit sekreci GH. Obvykle jsou používány v kombinaci se SSA. Bromokriptin vykazuje antidiabetologenní působení (35) přímým působením v oblasti CNS (centrální nervový systém) a snížením jaterní glukoneogeneze (36). Data o vlivu dopaminergních agonistů na glykémii u akromegaliků jsou však limitovaná (37).

## 1.2.5 Léčba diabetu u pacientů s akromegalií

Léčbou sekundárního diabetu při akromegalii se zabývalo pouze několik studií a principiálně se neliší od léčby diabetiků 2. typu (38–40), protože mají společné patogenetické mechanismy.

Efektivní jsou již režimová opatření – ta stačila k dosažení dobré kompenzace u 15 % pacientů z retrospektivní kohorty (41). Jinak lékem první volby zůstává metformin, s nímž lze dosáhnout cílové kompenzace přibližně u 2/3 pacientů (41). Při léčbě metforminem byl navíc pozorován nižší výskyt polypů colon, které jinak trápí 30–40 % pacientů s akromegalií a zvyšují u nich riziko vzniku karcinomů tlustého střeva (42).



**Obrázek 1.2** Algoritmus managementu hyperglykemie u pacientů s akromegalií léčených pasireotidem (upraveno podle Samson SL, 2016 [51]; Colao A, et al., 2014 [52])

DM – diabetes mellitus, DPP-4 – dipeptidylpeptidáza-4, GLP-1RA – agonista receptoru pro glukagon-like peptid 1

Kazuisticky byl popsán také dobrý efekt thiazolidindionů (TZD), nejen pro možnou deintenzifikaci inzulinové léčby (43), ale také z důvodu příznivého ovlivnění projevů akromegalie zprostředkované poklesem sekrece GH i IGF-1 (44). PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ ), které TZD aktivují, jsou totiž exprimovány na nádorech adenohypofýzy a TZD prokázaly inhibiční vliv na hormonální sekreci i růst tumoru (45).

V malém souboru 9 pacientů byla dokumentována též účinnost gliflozinů na pokles HbA<sub>1c</sub> ovšem bez vlivu na sekreci GH či IGF-1 (46). Glifloziny je však třeba užívat s určitou opatrností, zvláště u pacientů bez dosažené biochemické kontroly choroby, a to vzhledem k obecně vyššímu riziku diabetické ketoacidózy (DKA) u pacientů s aktivní akromegalií (vlivem lipolytického a ketogenního účinku GH) a riziku euglykemické DKA při léčbě glifloziny obecně (prostřednictvím zvýšené oxidace tuků, zvýšené syntézy a snížené exkrece ketolátů) (47, 48). Kazuisticky byla popsána DKA u pacienta s nediagnostikovanou akromegalií, kterému byl, jako chybně klasifikovanému diabetikovi 2. typu, předepsán gliflozin (47).

Inkretiny (sitagliptin, liraglutid) jsou prokazatelně účinné u pacientů s pasireotidem indukovaným diabetem (49), což odpovídá mechanismu vzniku hyperglykemie při této léčbě (inhibice inkretinového efektu) (50). Algoritmus monitorace glykemie a léčby případné hyperglykemie v průběhu léčby pasireotidem je shrnut v obr. 1.2.

## 1.2.6 Závěr a doporučení pro praxi

Sekundární DM se u akromegalie vyskytuje relativně často, obvykle jej lze velmi dobře zvládnout režimovými opatřeními v kombinaci s perorálními antidiabetiky (preferenčně metforminem, glitazony a inkretiny). Výskyt DM u akromegalie je však spojen s horší prognózou (zvýšenou kardiovaskulární morbiditou a neoplaziemi). Metabolismus glukózy u pacientů s akromegalií významně a většinou pozitivně ovlivňuje samotná kauzální léčba (chirurgická a radioterapie), naopak někteří farmaka však mohou působit diabetogenně (např. pasireotid).

## 1.3 Deficit růstového hormonu (GHD – growth hormone deficiency)

### 1.3.1 GHD v dětství

GHD představuje vzácnou (s frekvencí 1 : 4 000 – 10 000), ale významnou příčinu malého vzrůstu dětí a je způsoben celou řadou kongenitálních příčin (např. septooptická dysplazie, poruchy vývoje středových obličejových struktur, s prokázanými mutacemi v klíkových genech – PROP1, HESX6 ad.) či vzniká z důvodu získané poruchy funkce hypofýzy (infiltrace, tumory, traumata, záněty apod). Projevy GHD jsou velmi variabilní, zahrnují časnou novorozeneckou hypoglykémii a později poruchu růstu. GHD se může vyskytovat izolovaně nebo v kombinaci s jinými pituitárními deficity. Diagnóza vychází z klinického vyšetření, stanovení IGF-1, a potvrzení deficitu funkčním testem (například inzulinovým či argininovým), v některých případech (viz výše) je možná diagnostika molekulárněgenetická. Zásadní je provedení komplexní diferenciální diagnostiky celé řady jiných příčin poruchy růstu. Léčba je substituční – podávání růstového hormonu (53).

### 1.3.2 GHD v dospělosti

U dospělých osob je GHD spojen s abnormalitami tělesného složení – zvýšenou viscerální adipozitou, sníženou netukovou hmotou i densitou kostního minerálu, dyslipidemií a inzulinovou rezistencí, které zvyšují kardiometabolické riziko i riziko fraktur (54). Několik skupin pacientů je ve zvýšeném riziku GHD – pacienti s anamnézou sellární léze, operace či radioterapie v oblasti hypofýzy, pacienti s poraněním mozku, subarachnoidálním krvácením a osoby s GHD diagnostikovaným v dětství. K minimalizaci falešně pozitivní diagnózy GHD (například u pacientů s nonsyndromovou obezitou, u nichž se po úpravě hmotnosti snížená produkce GH upraví) je třeba testovat pacienty v riziku GHD (viz výše), před testováním substituovat potenciální další pituitární hormonální deficity a korigovat případné pituitární hyperfunkce (54).

### 1.3.3 Epidemiologie GHD a diabetu

#### Děti

Data o výskytu diabetu v neléčené dětské populaci s GHD jsou limitována počtem studií a jejich účastníků, ale nenaznačují významné odchylky v parametrech metabolismu glukózy ve srovnání s obecnou dětskou populací. V některých studiích byly popsány hypoglykemie nalačno a zvýšená inzulinová senzitivita, která však klesá s věkem (v přehledu 55). V ojedinělém kazuistickém sdělení dokumentují autoři rozvoj DM2 u obézní adolescentky s nepoznaným GHD (56).

Studie zkoumající glykoregulaci u dětí s GHD léčených GH jsou limitovány zvolenými metodami (sledovány jsou obvykle pouze glykemie, inzulinemie a kalkulované indexy inzulinové rezistence, velmi vzácně jsou používány clampy) a jejich výsledky nejsou konzistentní (v části studií bez významných rozdílů oproti kontrolám, v části studií u dětí s GHD na léčbě vyšší glykemie a inzulinemie nalačno) (55).

V izraelské studii (57) bylo analyzováno riziko vzniku diabetu u 2 513 dětí léčených GH (data z národního registru). Za dobu sledování 21 let byl DM diagnostikován u 7 dětí (do věku 17 let) a u 12 dětí (s diagnózou po 17. roce). Ve skupině dětí s preexistujícími rizikovými faktory pro vznik diabetu (jednalo se o pacienty s panhypopituitarismem, chronickým onemocněním ledvin, Turnerovým syndromem a Praderovým–Williho syndromem) byla zjištěna 12× vyšší prevalence DM ve srovnání s obecnou populací. Z rozsáhlé retrospektivní studie z roku 2000, zahrnující více než 23 000 dětí, vyplynulo, že pozorovaná incidence DM1 se od očekávané nelišila, zatímco incidence DM2 byla vyšší než predikovaná (58). Lehce vyšší výskyt DM2, zvláště u dětí s preexistujícími rizikovými faktory, potvrdila analýza více než 11 000 dětí léčených pro GHD (59).

Studován byl také vliv přerušení substituční léčby GH po dobu 2 let u adolescentů, kteří byli v dětství léčeni GH, a v rámci retestování na prahu dospělosti byla léčba přerušena. U pacientů s následně potvrzeným těžkým GHD v dospělosti vedlo přerušení léčby GH ke kumulaci kardiovaskulárních rizikových faktorů (zvýšený cholesterol a apolipoprotein B) (60).

Na základě dosud dostupných výsledků se zdá, že k antiinzulinovému efektu GH dochází u dětí spíše a obvykle přechodně v prvních měsících substituční léčby a může být způsoben poklesem periferní

utilizace glukózy a zvýšením inzulínové rezistence. V dalším průběhu substituční léčby se tyto parametry mají tendenci upravovat (61).

### Dospělí pacienti

Výskytem DM u pacientů s GHD před a po zahájení léčby se zabývalo několik studií. V kohortě 6 050 pacientů s GHD z registru KIMS (Pfizer International Metabolic Database) byl diabetes potvrzen v 9,3 % (ve srovnání s očekávanými 8,2 %), prediabetes (dle HbA<sub>1c</sub>) u 9,5 %. Vyšší riziko bylo pozorováno u žen a obecně rostlo s věkem, pozitivní rodinnou anamnézou DM, BMI, obvodem pasu, počtem pituitárních hormonálních deficitů a bylo též ovlivněno etiologií GHD. Nejvýznamnějšími rizikovými faktory byly identifikovány BMI a obvod pasu (62).

Ze stejného registru byla získána data od téměř 2 500 pacientů s GHD (bez léčby) o výskytu metabolického syndromu (MS). MS byl přítomen ve 43–49 % (podle zvolené definice MS), tedy přibližně 1,5–2× častěji ve srovnání s obecnou populací (63).

Velmi zajímavou kapitolou je vliv substituční léčby GH na metabolismus glukózy. V rakouské studii na téměř 5 200 pacientech s GHD byl sledován vliv substituční léčby na rozvoj diabetu. V průběhu téměř 4 let sledování se diabetes vyvinul u 523 pacientů, kteří byli ve srovnání s pacienty s normálními parametry glukózového metabolismu starší a vykazovali znaky MS. Pozorovaná incidence diabetu dosáhla 2,6 na 100 osoboroků a 2–6× převyšovala očekávaný výskyt ve 3 srovnávaných populacích. Riziko rozvoje diabetu nebylo závislé na dávce GH. I u osob, které diabetes nevyvinuly, došlo v průběhu léčby ke klinicky mírnému vzestupu glykemie (přibližně o 0,24 mmol/l za 6 let) i HbA<sub>1c</sub> (přibližně o 4 mmol/mol za 6 let) (64).

V observační studii s rekombinantním GH byl DM či zhoršení stávajícího DM reportován ve 22 případech z 1 293 zařazených pacientů (incidence DM 3,6 na 1 000 osoboroků), v naprosté většině u pacientů s GHD vzniklým v dospělosti (65).

### 1.3.4 Patofyziologie deficitu GH a substituční léčby na glykoregulaci

Klinickou manifestací pacientů s GHD (charakterizovanou zvýšenou viscerální adipozitou, inzulínovou rezistencí, dyslipidemií a hyperglykemií) lze vysvětlit jednak deficitem IGF-1 (tj. sníženým vychytáváním glukózy v periferních tkáních) a deficitem GH samotného (sarkopenie,

snížená aktivita lipoproteinové lipázy vedoucí k zvýšenému ektopickému ukládání tuků). Většina těchto metabolických abnormalit se obvykle při substituční léčbě významně zlepši, nicméně, jak bylo uvedeno, substituční léčba může vést k poruše tolerance glukózy a inzulinové rezistenci, což je jistě ovlivněno nejen dávkou a trváním léčby GH, ale také věkem, BMI a rodinnou anamnézou diabetu (66).

### 1.3.5 Primární deficit IGF-1 a diabetes mellitus

Laronův syndrom je onemocnění charakterizované nedetekovatelně nízkými hladinami IGF-1 a vysokými hladinami GH, které je způsobené receptorovými či postreceptorovými defekty GH receptoru, delecí genu IGF-1 či receptorovými defekty IGF-1 (67). Děti s Laronovým syndromem, i přes tendenci k hypoglykemiím, mají relativní hyperinzulinemii a inzulinovou rezistenci, u části z nich se dokonce vyvine diabetes. Léčba mecaserminem (rekombinantním lidským IGF-1), indikovaným pro léčbu poruchy růstu při primárním deficitu IGF-1 či při neefektivní léčbě růstovým hormonem (při delecí GH genu či neutralizačních protilátkách) je spojena s vyšším rizikem hypoglykemie nalačno, zvláště u malých dětí s nekonstantním perorálním příjmem, proto je nutné jeho podávání časně po jídle (68). Hypoglykemie při delším trvání léčby vymizí, jakmile IGF-1 potlačí sekreci inzulinu (67).

### 1.3.6 Současný výskyt GHD a diabetes mellitus 1. typu

Kombinace DM1 (incidence 1 : 5 000) a GHD (1 : 3 500 – 1 : 8 700) v dětském věku je velmi vzácná (69). Porucha růstu u dětí s DM1 může být vnímána v kontextu diabetu (viz níže) a klinici často váhají s diagnostikou možného GHD, což souvisí s nejistotou ohledně diagnostických kritérií (problematické cut-off normálních hodnot IGF-1 u DM1, neboť u inzulin deficitních stavů je osa GH – IGF-1 alterována GH rezistencí, vedoucí k hypersekreci GH, a nízkými cirkulujícími koncentracemi IGF-1). Obavy ze zhoršení metabolické kompenzace panují také při zahájení léčby (70).

Dosud bylo publikováno pouze několik malých prací zabývajících se současnou léčbou DM1 a GH se závěry, že 1. léčba GH u DM1 je metabolicky bezpečná, je však třeba zvážit nárůst potřeby inzulinu a dávky

adekvátně upravit, a 2. léčba GH je při dostatečné (vyšší) dávce efektivní (70, 71).

### 1.3.7 Vliv diabetes mellitus 1. typu na osu GH — IGF-1

Působení GH a inzulinu je sice metabolicky antagonistické, ale inzulin působí permissivně na funkci GH (inzulin v portálním řečišti stimuluje expresi GH receptoru v játrech, což vede k produkci IGF-1 a vazebného proteinu IGF-BP3). Nízká hladina inzulinu v portálním řečišti, nízké hladiny IGF-1 a prozánětlivé cytokiny přispívají u DM1 k rezistenci na IGF-1. Nízký IGF-1 je u DM1 spojen s poruchou růstu, inzulinovou rezistencí a horší kardiovaskulární prognózou (72). I přes optimální kompenzaci diabetu při léčbě pomocí kontinuálního podkožního podávání inzulinu (CSII) tento způsob podání na rozdíl od kontinuálního podávání inzulinu intraportálně neupravuje abnormality osy GH – IGF-1 (73).

### 1.3.8 Deficit IGF-1 a metabolický syndrom/diabetes mellitus 2. typu

V posledních letech byly publikovány studie ukazující na roli IGF-1 v patogenezi metabolického syndromu (MS). V kohortových studiích byla prokázána inverzní korelace mezi poměrem IGF-1/IGFBP3 (odpovídá hladině volného IGF-1) a obezitou, MS, DM2 a kardiovaskulárními onemocněními. Nízké hladiny IGF-1 tedy mohou vést k MS a představují tak rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění, přesný mechanismus však dosud nebyl objasněn (v přehledu 5). Dokonce byly provedeny klinické studie fáze II. s mecaseřminem u DM1 a DM2, v nichž došlo k poklesu potřeby inzulinu a zlepšení kompenzace (74, 75). Z obavy před komplikacemi (retinopatie ad.) však byl další klinický výzkum v této oblasti pozastaven.

### 1.3.9 Závěr a doporučení pro praxi

Pacienti s GHD se manifestují širokým spektrem metabolických fenotypů v průběhu života, v závislosti na věku, léčbě, její délce a dávkách rekombinantního GH. Prepubertální děti s GHD mají častější hypogly-