

Akromegalie – současné limity léčby

doc. MUDr. Zdeněk Fryšák, CSc.¹, MUDr. David Karásek, Ph.D.¹,
MUDr. Milan Halenka, Ph.D.¹, MUDr. Josef Macháč²

¹III. interní klinika, LF UP a FN Olomouc

²Neurochirurgická klinika FN a LF Olomouc

Na akromegalii je třeba především myslet. Choroba se rozvíjí pomalu, plíživě, mění vzhled nemocného a tak není divu, že potvrzení diagnózy předchází pravidelně dlouhé období reprezentující 10, ale také až 35 let. Autonomní a především nadbytečná sekrece růstového hormonu (HGH) vyvolává řadu nežádoucích účinků, které nemocnému ztrpčují a prokazatelně zkracují život. Typické vzezření, charakteristické pro akromegalii, či lokální, útlakové projevy makroadenomu jsou jen vnější manifestací nemoci. Medikamentózní léčba, byť nákladná, vyhlídky nemocných výrazně zlepšila. Stala se významnou součástí komplexní léčby, v níž stále hraje základní roli mikrochirurgie, kterou v indikovaných případech vhodně doplňuje aktinoterapie.

Klíčová slova: akromegalie, somatostatinová analoga, pegvisomant, reziduální sekrece, gravidita.

Acromegaly – current limitations of therapy

First of all, acromegaly needs to be borne in mind. The disease develops slowly, insidiously, changing the patient's appearance, so it is no wonder that it typically may take a long time of ten, or sometimes as many as 35 years before the diagnosis is confirmed. The autonomous and, in particular, excessive growth hormone secretion produces numerous adverse effects that complicate and demonstrably shorten the patient's life. The typical appearance characteristic for acromegaly or the local compression signs due to macroadenoma are merely an external manifestation of the disease. Even if costly, medication therapy has markedly improved the patients' prospects. It has become a significant part of the complex treatment in which microsurgery still plays an essential role being properly supplemented by actinotherapy where indicated.

Key words: acromegaly, somatostatin analogue, pegvisomant, residual secretion, gravidity.

Interní Med. 2009; 11(5): 221–223

Onemocnění není časté, incidence akromegalie se odhaduje na 4 případy/rok na milion obyvatel (1). V klinické praxi má diagnostickou cenu nález zvýšené hladiny IGF-1 korigované na věk a potvrzení nedostatečné suprese HGH v průběhu orálního glukózového tolerančního testu (OGTT-HGH). Hladinu HGH se nedaří v těchto případech snížit pod 0,14 µg/l. Pro zobrazení hypotalamo-hypofyzární oblasti je v současnosti metodou volby magnetická rezonance (MRI). S počítačovou tomografií (CT) je nutno vystačit tam, kde prvně jmenovanou metodu nebude možné použít z důvodů kontraindikací.

Patologická nadprodukce HGH má vliv na morbiditu i mortalitu nemocných. I přes současné možnosti mikrochirurgické léčby lze definitivně vyléčit jen 80–90 % nemocných s mikroadenomem. U akromegaliků s makroadenomem se podaří dosáhnout chirurgického vyléčení sotva ve 30–50 % případů (2, 3). Použití klasické aktinoterapie není prosto řady velmi konkrétních úskalí. Efekt léčby reziduální sekreční aktivity se totiž dostavuje s latencí měsíců až let a pacient není v dlouhodobém horizontu uchráněn následků, např. panhypopituitarizmu. Šetrnější a tím pádem bezpečnější se jeví použití gama nože za předpokladu respektování zásady,

že zdravá tkáň v okolí adenomu nebude ozářena vyšší dávkou než 15 Gy (4).

Neblahý vliv nadprodukce HGH u akromegaliků se manifestuje mimo jiné poměrně časným a komplexním působením na srdce (5). Typická je hypertenze, hyperkinetický syndrom se zvýšením kontraktility a minutového objemu provázený poklesem periferní rezistence. Intersticiální fibróza myokardu a snížený průnik zesílenou cévní stěnou vedou k degeneraci myofibrilů s následkem srdeční hypertrofie s navazující diastolickou dysfunkcí (poruchou klidového plnění srdce v diastole a patologickou funkcí při zátěži). Systolická porucha se odvíjí od dilatace levé komory srdeční, neuspokojivé funkce myokardu v klidu, poklesu srdečního výdeje a konečně v poslední fázi navazujícího srdečního selhání (6, 7). Vyrůstá riziko zástavy či rytmických poruch a je přítomen častější výskyt chlopenních vad. Do klinického obrazu patří inzulinová rezistence či vyslovený diabetes mellitus a syndrom spánkové apnoe (8). Akromegalikům se nevyhýbá ani vyšší riziko rozvoje nádorů, konkrétně kolorektálního karcinomu (9).

V převážné většině případů v době stanovení diagnózy bývá shledán jako zdroj patologické sekrece makroadenom. Podstatně méně často

se kombinuje nadprodukce HGH s hyperprolaktinemií (v 10 %), což má příčinu v současné sekreci obou hormonů a nebo v kompresi hypofyzární stopky se zástavou transportu dopaminu do hypofýzy. Raritní je kombinace se sekrecí ACTH či TSH. Hormonálně aktivní karcinom v této lokalizaci je o to vzácnější (10). Neobvyklý je rovněž ekto-pický zdroj produkce HGH. Mimořádně neobvyklý je výskyt „sekrečně němých“ somatotropních nádorů, které představují protipól adenomů manifestujících se klasickou hormonální sekrecí. Jejich diagnostiku umožňují současné molekulárně-genetické imunohistochemické metodiky. Nová klasifikace zohledňuje genetické poznatky, které dále dovolují dělit adenomy do 3, resp. 4 skupin podle transkripčních faktorů (11). HGH se týká somatotropy nesoucí vlohy Pit-1 a Tpit. Sekreční aktivita původně němých tumorů se může manifestovat a spektrum vylučovaných hormonů změnit (12).

Sporadický výskyt akromegalie nepříznivě ovlivňuje možnost statistické analýzy. Významná je metaanalytická mortalitní studie Dekkers se spolupracovníky (9), kteří na základě striktních kritérií vybrali pro vyhodnocení výsledky 18 ze 493 (!) nalezených studií. Studovaný materiál postihl velmi široké období zahrnující periodu

od roku 1937 do roku 2003. Původně byla za důkaz vyléčení považována hladina náhodně odebraného vzorku HGH $< 5 \mu\text{g/l}$. V současnosti je vyléčení definováno přísněji, je vyžadováno snížení HGH na bazální hladinu spolu s průkazem fyziologické hladiny IGF-1. Nutno však přiznat, že i pouhý pokles HGH $< 2,5 \mu\text{g/l}$ spolu s průkazem fyziologické hladiny IGF-1 je zárukou, že takto modifikovaný průběh akromegalie nebude provázen zvýšenou mortalitou. Akromegalie zvyšuje mortalitu o 72 % oproti ostatní populaci. Přesto, že transfenoidální chirurgický výkon význačným způsobem redukoval u 60–80 % nemocných s nadbytečnou sekrecí HGH, u 32 % nemocných se vyšší mortalita nezměnila. Je možné, že výsledek ovlivnila skutečnost, že součástí komplementární léčby byla radioterapie. Léčebný postup proto zřejmě neovlivnil sekreci HGH bezprostředně, ale s latencí řady let. Autoři nebyli schopni z předloženého materiálu určit, zda se vyšší úmrtnost týkala i nemocných zařazených do skupiny „vyléčení“.

Dopaminergní agonisty v současnosti zastupují cabergolin, quinagolid a bromocriptin. Studií, které by prokázaly léčebný efekt dopaminergních agonistů v léčbě akromegalie resp. při ovlivňování reziduální sekrece HGH není mnoho. Normalizace hormonální aktivity je doložena u 40 % nemocných léčených cabergolinem, přičemž efekt je výraznější tam, kde jde o mírnou nadprodukcí HGH existující souběžně s hyperlaktinemií. Quinagolid a bromokryptin jsou účinné sotva v 10 % (13).

Osmdesátá léta jsou spojena s nástupem analogů somatostatinu, v roce 1995 léčebná strategie doznala zásadních změn. Lanreotid acetát a octreotid acetát, analoga somatostatinu upravená do formule léků s dlouhodobým, řízeným uvolňováním, se staly prostředky umožňujícími potlačit nadprodukcí růstového hormonu a normalizovat zvýšenou hladinu IGF-1 až u dvou třetin nemocných (10, 14). Prokazatelně se zlepšuje i buněčná citlivost k inzulinu. Somatostatiny (SSTs) jsou malé peptidy vylučované z všudypřítomných nervových, endokrinních či imunitních buněk. Z nich každý jednotlivý se podílí na řízení sekrečních a proliferačních odpovědí mnoha cílových tkání. Jejich účinky jsou zprostředkovávány skrze 5 (SST1–5) subtypů somatostatinových receptorů. Jsou připojeny k proteinům vázícím nukleotidy, základem je guanin a v membráně je reprezentuje 7 α -helikálních segmentů. Prostřednictvím především $G\alpha$ podjednotky aktivují receptory nitro-buněčnou cestou signální systém, který inhibuje adenylcyklázu, čímž potlačuje tvorbu cyklického adenosin

monofosfátu. Současně s tím působí na draslíkové a vápníkové kanály, fosfotyrosin fosfatázu, MAPK, fosfolipázu C/IP3 a směnu sodíkových a vodíkových kationů. Dva hlavní endogenní SSTs, SRIF-14 resp. 28 se váží na SSTs receptory s vysokou afinitou, přičemž SRIF-28 má vyšší vazebnou afinitu k SST-5 než SRIF-14. SSTs vykazují inhibiční účinek jak v oblasti endokrinní (růstový hormon, kortikotropin, ghrelin, inzulin, glukagon, gastrin, cholecystokinin a sekretin), tak také exokrinní (kyselina chlorovodíková v žaludku, pankreatické enzymy, střevní sekrece). V klinické praxi je v současnosti používán lanreotid, který se aplikuje injekčně hluboko podkožně, a v novější formuli jako Somatuline Autogel (síly 60, 90 nebo 120 mg) jej lze podávat co každých 28 dnů. U akromegaliků, kde se prokáže výborná odpověď na podávání lanreotidu-autogelu, je možné prodloužit interval mezi jednotlivými aplikacemi bez ztráty léčebného efektu až na 6 týdnů (3). Druhým přípravkem je octreotid acetát (Sandostatin), který se podává ve 2 až 3 denních dávkách anebo co 28 dnů jako Sandostatin LAR, depotní lék s řízeným, dlouhodobým uvolňováním (15). Oba preparáty jsou velmi stabilní a vykazují vysokou afinitu k lidskému receptoru hSST2, nižší pak k hSST5. Octreotid acetát má navíc nevelkou afinitu i k hSST3, kterou lanreotid nedisponuje prakticky vůbec. Receptory SST1 resp. 4 nechávají oba preparáty zcela bez povšimnutí (16). Nejnovějším analogem SST je pasireotide (SOM230). Chemicky se jedná o malou molekulu cyklohexapeptidu, která má vysokou afinitu k subtypům receptorů s ohodnocením podle stupnice hSST5 > hSST2 > hSST3 > hSST1, přičemž mu zcela chybí afinita k hSST4. Oproti lanreotidu i octreotidu vykazuje supresní účinky i na vylučování ACTH, bude jím tedy možno léčit Cushingovu nemoc (16). Velmi slibné výsledky poskytují zkoušky s chimerickou molekulou BIM-23A760, která účinkuje jako somatostatinový analog na SST2 a 5 i na dopaminergní D2 receptory (17). Efektivní použití analogů somatostatinu v primární léčbě akromegalie je opakovaně dokumentováno v řadě prací, přičemž doba, po kterou byli sledovaní pacienti léčeni, se protáhla dokonce na 18 (!) let (7, 18). Pokud nebudeme brát v úvahu ekonomickou náročnost zmíněného léčebného postupu, pak stojí rozhodně za zmínku postupné, výrazné zmenšování masy tumoru u téměř 75 % léčených pacientů, přičemž redukce nádorové tkáně, respektive antiproliferační vliv somatostatinového analoga, nemusí být v plné korelaci s mírou předpokládaného poklesu hladin růstového hormonu (19, 20). Podávání analogů somatosta-

tinu mohou provázet kromě eventuální lokální reakce v místě vpichu rovněž gastrointestinální příznaky včetně steatoroických průjmů (riziko vzniku pankreatitidy) a zhoršuje se glukózová tolerance. U diabetiků to může vést k rozkolísání diabetu. Dlouhodobou léčbu provází riziko vzniku cholelitiázy. Ojedinele byly popsány změny v jaterních enzymech, čímž výčet možných, leč méně častých a nepříjemných nežádoucích účinků nekončí.

V roce 2003 byla v Evropě v rámci The German Pegvisomant Observational Study (GPOS) komplexně posuzována léčba akromegalie pegvisomantem, prvním receptorovým antagonistou HGH podávaným 263 nemocným (21). Studie potvrdila četné metabolické účinky aplikace pegvisomantu, uplatňující se prostřednictvím potlačení nadprodukce IGF-1. Čtyřtýdenní léčba 15 mg denně výrazně zvyšuje u akromegaliků senzitivitu buněk tkání (včetně jaterních buněk) k inzulinu. Při jeho použití se signifikantně zlepšuje metabolismus glukózy (22). Ze zjištěných skutečností lze vyvodit, že HGH přímo zasahuje do glycidového metabolismu a naopak, že pegvisomant je schopen tyto nepříznivé účinky modifikovat k lepšímu, což se při správné léčbě daří u 95–97 % léčených (23). Dochází k poklesu klidového energetického výdeje. Změny se nedotýkají metabolismu volných mastných kyselin. U 32 nemocných se objevily nežádoucí účinky, z toho vzestup transamináz či hepatobiliární problémy se objevily u 16 z nich, ale pouze 29 z těchto pacientů muselo pro vážné až velmi vážné nežádoucí účinky léčbu přerušit. Reziduální tkáň tumoru, do té doby stabilní, začala růst u 3,1 % (sedmi) nemocných souboru. Ve 4 případech došlo zřejmě k reexpansi reziduální tkáně (rebound fenomén) související s ukončením léčby somatostatinovými analogy a u 2 pacientů bylo možno tento jev klasifikovat jako pokračující růst. V úvahu je třeba rovněž vzít, že 43,2 % sledovaných podstoupilo aktinoterapii a bez tohoto léčebného mezistupně mohl být počet rostoucích adenomů ještě větší. Koncem zmíněného roku byla prvnímu receptorovému antagonistovi HGH vymezena léčebná indikace. Byl schválen pro případy léčby nemocných s akromegalií, u kterých selhaly ostatní léčebné prostředky (21).

Pegvisomant je tedy vynikající lék sloužící k normalizaci zvýšeného plazmatického IGF-1. Pegvisomantem se léčí nemocní, u nichž selhala chirurgická terapie a nebo se čeká na efekt radiční léčby. Jeho použití se jeví výhodné i tam, kde došlo k rozvoji poruchy glukózové tolerance (23) a nebo trpí-li nemocní vedlejšími účinky při podávání somatostatinových analogů či dopaminergních agonistů. Léčbu zahajujeme 10 mg

pegvisomantu denně, efekt terapie se monitoruje (a dávka pegvisomantu zvyšuje po 5 mg) co 4–6 týdnů za pomoci sledování hladiny IGF-1. S ohledem na možné vedlejší účinky se doporučuje kontrolovat rovněž jaterní parametry (především AST, ALT) poprvé za 4–6 týdnů a pak co 4–6 měsíců. S ohledem na možný růst reziduální tkáně je prozíravé zkontrolovat po 6 měsících a pak každý 1 rok MR (24).

Kombinovaná léčba analogy somatostatiny a pegvisomantem významně zlepšila perspektivy nemocných, kde není možno ovlivnit sekreci HGH ostatními obvyklými postupy. U 32 pacientů (13 žen), kde se nepodařilo dosáhnout plné normalizace IGF-1 aplikací somatostatinového analoga v nejvyšší dávce (buď Somatuline Autogel 120 mg nebo Octreotide LAR 10 mg), přidali autoři do léčebného schématu pegvisomant. 24 pacientů si jej aplikovalo 1x týdně v dávce 60 mg, 8 nemocných jej dostávalo 2x týdně. Celková týdenní dávka se pohybovala mezi 40–160 mg. Bazální hodnoty IGF-1 byly v pozitivní korelaci s výchozí hodnotou IGF-1 ($r=0,48$, $P=0,006$). U 11 nemocných (z toho 6 diabetiků) došlo k přechodnému posunu v hodnotách jaterních ukazatelů, 2x zaznamenali symptomatickou cholelitiázu. U čtvrtiny nemocných se při kombinované léčbě reziduální tumor dokonce zmenšil, což lze považovat za příznivé sdělení (18). Za nejnižší vhodnou léčebnou dávku se jeví Octreotide LAR 30 mg, ač k dispozici jsou ampule po 10 resp. 20 mg. Lék je podáván v intervalu 28 dnů. Kombinační léčba somatostatinovými analogy spolu s pegvisomantem není účinnější v suprimování hladiny IGF-1 než monoterapie pegvisomantem. Umožňuje však významně snížit celkové, i tak vysoké náklady na léčbu a nemocný si může pegvisomant v tomto léčebném schématu aplikovat pouze jednou či dvakrát týdně, nikoli každý den. Somatostatinová analoga navíc působí preventivně proti případnému růstu reziduální tkáně adenomu (4, 8, 25).

Kazuistická sdělení se vztahují k úspěšnému použití pegvisomantu v těhotenství. Denní dávka dosáhla 25 mg. Autoři našli jen stopová, nediagnostická množství této substance ve fetální krvi a vyloučili přenos pegvisomantu do mateřského mléka. Léčba akromegalie pegvisomantem v těhotenství se jeví jako bezpečná (26).

Závěr

Akromegalie vyžaduje komplexní, poměrně specializovaný přístup. Pro nemocné je nejdostupnější v centrech, kde se snažíme pacienty

s touto závažnou, ekonomicky náročnou chorobou soustředovat. Zlatým standardem léčby se stala transfenoidální resekce hypofyzárního tumoru, podle zkušeností ze světových center prováděná i jako opakovaný výkon na pracovištích s nespornou zkušeností s operačními výkony zmíněného typu. Značnému procentu nemocných s reziduální sekrecí a vhodnou lokalizací pooperačních residuí lze nabídnout aktinoterapii Leksellovým gamanožem. Dobu do nástupu účinku záření se podaří překrýt ve vysokém procentu nákladnou, leč ve většině případů efektivní medikamentózní léčbou.

Za těchto okolností si můžeme dovolit konstatovat, že současné medikamentózní možnosti významně rozšířily a zlepšily perspektivy nemocných s akromegalií jak quoad stationem, tak quoad vitam. Ti, kteří problematiku sledují, vědí, že kapitola medikamentózní léčby, naštěstí pro nemocné, není zdaleka uzavřena.

Literatura

- Katznelson L. Current thinking on the management of the acromegalic patient. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007; 14: 311–316.
- Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN. An audit of outcome of treatment in Acromegaly. *Q J Med.* 1993; 86: 293–299.
- Abrams P, Alexopoulou O, Abs R, Maiter D, Verhelst J. Optimization and cost management of lanreotide-Autogel therapy in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2007; 157: 571–577.
- Marek J. Kam kráčíš, hypofýzo? Hrst novinek a perspektiv. *Vnitř Lek.* 2007; 53: 789–794.
- Maiza JC, Vezzosi D, Matta M, Donadille F, Loubes-Lacroix F, Cournot M, Bennet A, Caron P. Long-term (up to 18 years) effects on GH/IGF-1 hypersecretion and tumour size of primary somatostatin analogue (SSTa) therapy in patients with GH-secreting pituitary adenoma responsive to SSTa. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007; 67: 282–289.
- Climent V, Marín F, Picó A. Pharmacologic therapy in growth hormone disorders and the heart. *Curr Med Chem.* 2007; 14: 1399–1407.
- Maison P, Tropeano AI, Macquin-Mavier I, Giustina A, Chanson P. Impact of somatostatin analogs on the heart in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 1743–1747.
- Colao A, Ghigo E; A.L.I.C.E. (Acromegaly primary medical treatment Learning and Improvement with Continuous Medical Education) study group. The manifesto A.L.I.C.E. study group one year later: what to keep and what to amend? *J Endocrinol Invest.* 2007; 30: 903–906.
- Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 61–67.
- Mercado M, Borges F, Bouterfa H, Chang TC, Chervin A, Farrall AJ, Patocs A, Petersenn S, Podoba J, Safari M, Wardlaw J; SMS995B2401 Study Group. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007; 66: 859–868.
- Al-Shraim M, Asa SL. The 2004 World Health Organisation classification of pituitary tumors: what is new? *Acta Neuropathol.* 2006; 111: 1–7.
- Daems T, Verhelst J, Michotte A, Abrams P, De Ridder D,

Abs R. Modification of hormonal secretion in clinically silent pituitary adenomas. *Pituitary* 2009; 12: 80–86.

13. Kauppinen-Makelin R, Reunanen A, Valimäki MJ, Niskanen L, Markanen H, Lottynemi E, Ebeling T, Jaatinen P, Laiho H, Nuutila P, Salmi J, Stenman UH, Viikari J, Voutilainen E. A nationwide survey of mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 4081–4086.

14. Colao A, Arnaldi G, Beck-Peccoz P, Cannavò S, Cozzi R, degli Uberti E, De Marinis L, De Menis E, Ferone D, Gasco V, Giustina A, Grotti S, Lombardi G, Maffei P, Martino E, Minuto F, Pivonello R, Ghigo E. Pegvisomant in acromegaly: why, when, how. *J Endocrinol Invest.* 2007; 30: 693–699.

15. Pivonello R, Galderisi M, Auriemma RS, De Martino MC, Galdiero M, Ciccarelli A, D'Errico A, Kourides I, Burman P, Lombardi G, Colao A. Treatment with growth hormone receptor antagonist in acromegaly: effect on cardiac structure and performance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 476–482.

16. Ben-Shlomo A, Melmed S. Pasireotide—a somatostatin analog for the potential treatment of acromegaly, neuroendocrine tumors and Cushing's disease. *IDrugs.* 2007; 10: 885–895.

17. Jaquet P, Gunz G, Saveanu A, Barlier A, Dufour H, Taylor J, Dong J, Kim S, Moreau JP, Culler MD. BIM-23A760, a chimeric molecule directed towards somatostatin and dopamine receptors, vs universal somatostatin receptors ligands in GH-secreting pituitary adenomas partial responders to octreotide. *J Endocrinol Invest.* 2005; 28 (11 Suppl International): 21–27.

18. Neggers SJ, van Aken MO, Janssen JA, Feelders RA, de Herder WW, van der Lely AJ. Long-term efficacy and safety of combined treatment of somatostatin analogs and pegvisomant in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 4598–4601.

19. Cap J, Cerman J, Nemecek S, Marekova M, Hana V, Fryszak Z. The influence of treatment with somatostatin analogues on morphology, proliferative and apoptotic activity in GH-secreting pituitary adenomas. *J Clin Neurosci.* 2003; 10: 444–448.

20. Resmini E, Dadati P, Ravetti JL, Zona G, Spaziante R, Saveanu A, Jaquet P, Culler MD, Bianchi F, Rebora A, Minuto F, Ferone D. Rapid pituitary tumor shrinkage with dissociation between antiproliferative and antisecretory effects of a long-acting octreotide in an acromegalic patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 1592–1599.

21. Strasburger CJ, Buchfelder M, Droste M, Mann K, Stalla GK, Saller B; German Pegvisomant Investigators. Experience from the German pegvisomant observational study. *Horm Res.* 2007; 68 (Suppl 5): 70–73.

22. van der Lely AJ. The medical treatment of acromegaly. *Endokrinol Pol.* 2007; 58: 361–363.

23. Lindberg-Larsen R, Möller N, Schmitz O, Nielsen S, Andersen M, Orskov H, Jørgensen JO. The impact of pegvisomant treatment on substrate metabolism and insulin sensitivity in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 1724–1728.

24. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr. Rev.* 2004; 25: 102–152.

25. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med.* 2006; 355: 2558–2573.

26. Brian SR, Bidlingmaier M, Wajnrajch MP, Weinzierl SA, Inzucchi SE. Treatment of acromegaly with pegvisomant during pregnancy: maternal and fetal effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 3374–3377.

doc. MUDr. Zdeněk Fryšák, CSc.

III. interní klinika FN a LF

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

frysakz@fnol.cz

