

Vplyv PEG na metabolismus glukózy a lipidov

Pri akromegálii je pomerne často prítomná porucha glukózového metabolismu, a to porušená glukózová tolerancia, inzulínová rezistencia, hyperinzulinémia, ako aj diabetes mellitus. Medikamentózna liečba akromegálie môže rôznym spôsobom ovplyvňovať metabolismus glukózy. SSA inhibujú sekréciu inzulínu, zatiaľ čo PEG zvyšuje citlivosť periférnych tkanív na inzulín (23, 24). Niekoľko štúdií preukázalo významné zníženie hladín glukózy nalačno a glykovaného hemoglobínu (HbA1c) pri monoterapii PEG (23, 24, 25). Taktiež štúdie potvrdili pozitívny vplyv PEG na periférnu inzulínovú senzitivitu (26, 27, 28). Do týchto štúdií bola zahrnutá podstatná časť pacientov rezistentných na liečbu SSA, čoho dôsledkom môže zlepšený metabolismus glukózy pochádzať z lepšej biochemickej kontroly akromegálie a/alebo v dôsledku odstránenia inhibičného účinku SSA na sekréciu inzulínu (28). Pri hodnotení vplyvu PEG na lipidový metabolismus boli v štúdiách publikované rôzne výsledky. V niekoľkých štúdiách bolo opisované zvýšenie hladín celkového a LDL cholesterolu pri nezmenených sérových koncentráciách triacylglycerolov s poklesom lipoproteínu A (29, 30). Ďalšie štúdie tieto zmeny nepotvrdili (31, 32).

Vplyv PEG na kardiovaskulárny systém

U akromegalikov je častý výskyt artériovej hypertenzie, aterosklerózy, koronárnej choroby srdca, hypertrofiie septa, dysfunkcie ľavej komory, valvulopatií aj arytmií. Okrem toho bola pri akromegálii opísaná aj špecifická akromegalická kardiomyopatia. Liečba PEG vedie k zníženiu krvného tlaku u pacientov s artériovou hypertenziou (33), redukcii arytmií (34) a k zlepšeniu vaskulárnej endotelovej dysfunkcie (35). Dlhodobá monoterapia PEG preukázala zlepšenie akromegalickej kardiomyopatie, a to zmenšením srdcovej hypertrofiie, znížením diastolického tlaku zlepšením systolickej funkcie (36). Kuhn s kolektívom vo svojej štúdií potvrdili významne zlepšenie ejekčnej frakcie LK u pacientov, ktorých východisková EF bola $\leq 60\%$ pri dlhodobej liečbe PEG (viac ako 10 rokov) (37). 12-mesačná liečba PEG znižuje podľa nemeckej pozorovacej štúdie Framighamske rizikové skóre (38).

Nežiaduce účinky liečby PEG

Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce účinky (NÚ) pri liečbe PEG sú zvyčajne mierne a prechodné. V priebehu ACROSTUDY bolo hlásených 5 567 nežiaducich účinkov u 1 255 pacientov. Iba 613 nežiaducich účinkov sa považovalo za súvisiacich s liečbou. Najčastejšími NÚ súvisiacimi s liečbou PEG ($\geq 1\%$) boli zvýšené hladiny IGF-1 (1,9 %), zvýšenie pečeňových transamináz (1,5 %), lipohypertrofia (1,2 %) a znížené hladiny IGF-1 (1,1 %) (22). Závažné NÚ boli počas štúdie hlásené u 523 pacientov, pričom u 53 pacientov boli považované za súvisiace s liečbou PEG (22). Najčastejšie závažné NÚ súvisiace s liečbou PEG bol recidivujúci (0,4 %; $n = 8$) alebo benígny (0,3 %; $n = 6$) tumor hypofýzy, zvýšené hodnoty pečeňových testov (0,6 %; $n = 14$) a hepatobiliárne ochorenia (0,3 %; $n = 6$). Vysadenie PEG (dočasné, trvalé alebo oneskorené) v dôsledku NÚ súvisiacich s liečbou sa vyskytlo u 1,3 % pacientov a v dôsledku závažných NÚ u 1,3 % pacientov (22). Celkovo bolo hlásených v priebehu celej dĺžky štúdie 87 úmrtí, z ktorých žiadne nesúviselo s liečbou PEG.

Zvýšenie pečeňových transamináz (PT) je najčastejším, prechodným nežiaducim účinkom liečby PEG (12, 14, 22). Zvýšenie pečeňových transamináz (nad 2- až 3-násobok hornej hranice normy) bolo prítomné počas monoterapie PEG, ako aj pri kombinovanej liečbe SSA + PEG, pričom malo vyššiu incidenciu pri kombinovanej liečbe, a to v rozmedzí od 11 do 15 % (12, 39). V ďalšej štúdií bolo opisované viac ako 3-násobné zvýšenie PT nad hornú hranicu normy (HHN) v 5,2 % pacientov na liečbe PEG (40). Podľa výsledkov z ACROSTUDY malo 3,2 % z 2 221 pacientov hodnotu ALT/AST $> 3 \times$ HHN počas liečby PEG v ktoromkoľvek časovom období (22). Celkovo u 10,1 % pacientov boli hlásené nežiaduce účinky súvisiace s hepatobiliárnym traktom, pričom v 1,7 % pacientov bola liečba PEG vysadená (22). V celom priebehu ACROSTUDY nebolo prítomné žiadne pečeňové zlyhanie (22). Je však otáznе, do akej miery sú relevantné výsledky z ACROSTUDY týkajúce sa zvýšenia pečeňových transamináz na liečbe PEG, pretože pacienti neboli vyšetřovaní ambulantne, systematicky a opakovaným spôsobom, čím mohlo dôjsť k nepovšimnutiu si prechodného zvýšenia PT.

Rozdiely vo výsledkoch v prevalencii zvýšených PT pri liečbe PEG medzi rôznymi štúdiami t. j. 15 %, 5,2 % a 3,2 % možno aspoň čiastočne vysvetliť rôznymi časovými intervalmi v hodnoteniach PT (12, 22, 40). Existujú rôzne rizikové faktory podieľajúce sa na zvýšení PT. Diabetes mellitus 2. typu bol opísaný ako jeden z pridružených rizikových faktorov počas kombinovanej liečby (41). Vo veľkej kohortovej štúdií sa však asociácia nepotvrdila (42). V španielskej štúdií boli preukázané ďalšie rizikové faktory, ako je bežný polymorfizmus (UGT1A1) pri Gilbertovom syndróme a mužské pohlavie (43). Ďalšie štúdie tieto rizikové faktory nepotvrdili (41, 42). Doteraz nebol objasnený mechanizmus vzniku elevácie PT počas liečby PEG, s výnimkou hypotézy, že kombinovaná liečba SSA a PEG zvyšuje množstvo intrahepatálnych lipidov (44).

Zmeny vo veľkosti tumoru hypofýzy

V minulosti boli vznesené obavy týkajúce sa potenciálneho rizika rastu tumoru hypofýzy pri liečbe PEG pri akromegálii. Napriek tomu, že bolo opisované malé množstvo prípadov progresie rastu tumoru hypofýzy v súvislosti s liečbou PEG, doposiaľ neexistuje jasný dôkaz potvrdzujúci priamy vplyv PEG na rast tumoru (15, 39, 41), preto je v súčasnosti možné dospieť k záveru, že PEG neovplyvňuje priebeh rastu nádoru. Keďže PEG je vo väčšine prípadov pridaný ako sekundárna medikamentózna liečba, t. j. u pacientov, u ktorých sa nepodarí dosiahnuť optimálnu kompenzáciu na liečbe SSA, možno týchto pacientov považovať za komplikovanejších v porovnaní s pacientmi na monoterapii SSA. Pri liečbe SSA dochádza k rastu tumoru len v ojedinelých prípadoch, a to pri tumoroch, ktoré neexprimujú somatostatínové receptory (41).

V štúdií Buchfeledera a kol., sa u viac ako 300 pacientov liečených PEG potvrdil malý nárast tumoru hypofýzy iba u 3 z 8 pacientov (15). U ďalších 3 pacientov bol nárast veľkosti tumoru prítomný už pred začatím liečby PEG a u zostávajúcich 2 pacientov došlo k rebound fenoménu po vysadení SSA (15). V španielskej štúdií Marazuela a kol., sa uvádza zväčšenie veľkosti tumoru hypofýzy v 6,7 % (5 z 75) pacientov na liečbe PEG (45). U všetkých pacientov v tejto štúdií bola začatá monoterapia PEG až po vysadení liečby SSA. Hneď po vysadení SSA bola veľkosť nádoru hodnotená pomocou MR. Pacienti, u ktorých došlo