

Коморбидность у пациентов с акромегалией

Рожинская Людмила Яковлевна

профессор, доктор медицинских наук

Нижний Новгород

11 октября 2018 г.



Отделение
нейроэндокринологии
и остеопатий

Акромегалия: общие понятия

Распространенность

40-125

случаев
на миллион



Заболеваемость

3-4

новых случаев
на миллион
в год



2x

В отсутствии лечения
риск смертности
в 2 раза выше,
чем в популяции



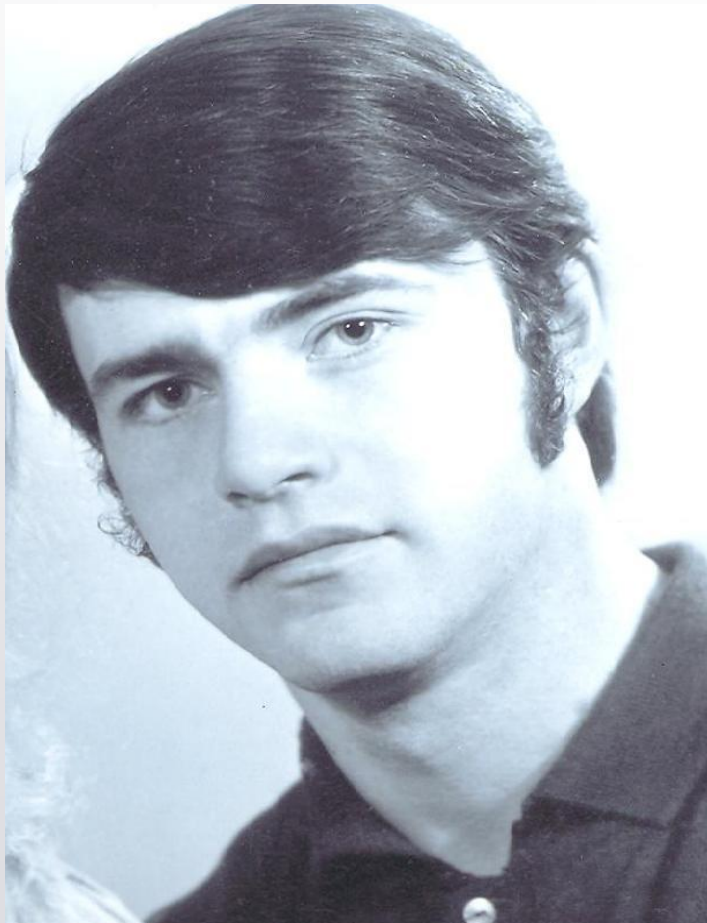
Своевременное и
адекватное лечение
позволяет приблизить
выживаемость к
общепопуляционному
уровню

Акромегалия – хроническое
заболевание, обусловленное
гиперпродукцией гормона роста

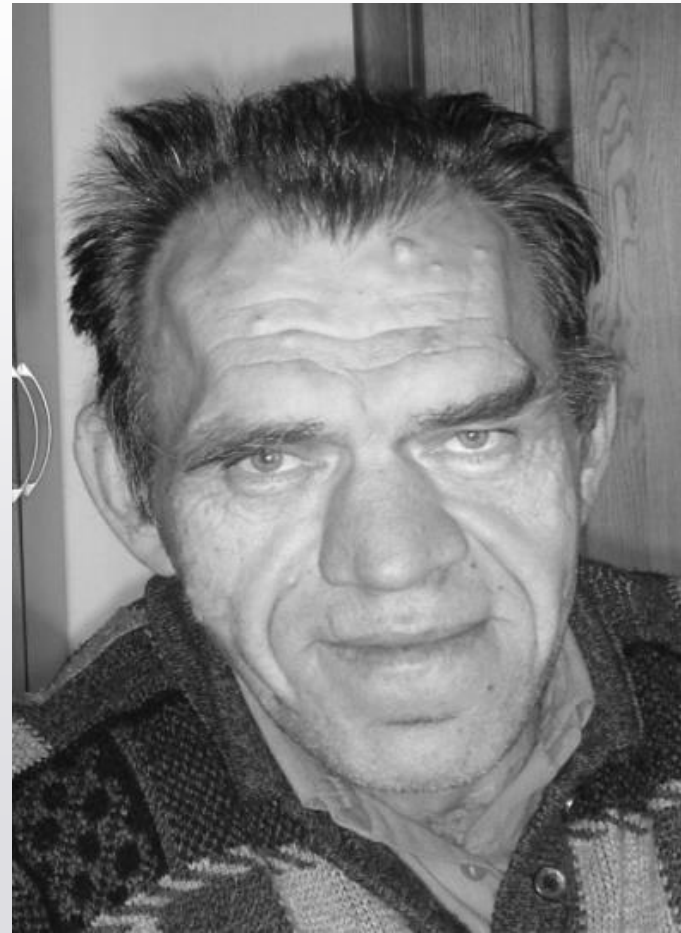
В 95% случаев
причина акромегалии
– аденома гипофиза



Внешний вид больного акромегалией

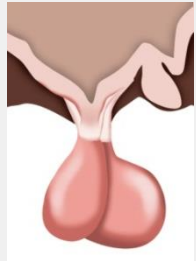


До заболевания

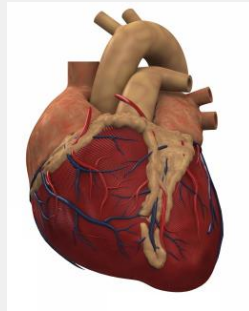


Во время заболевания

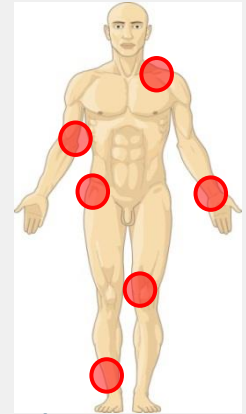
Системные проявления акромегалии



Гипопитуитаризм
(до 50%),
гиперпролактинемия
(до 20%)



Кардиомиопатия (ГЛЖ,
дилатация камер,
диастолическая
дисфункция – до 66%), АГ
– до 50%,
изменения ЭКГ- до 80%



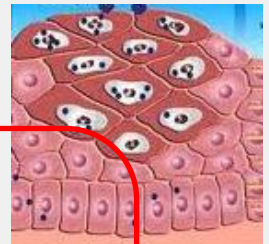
Артропатии (до 75%)
(артралгии, остеоартриты,
переломы), остеопороз



Респираторная
дисфункция,
ночное апноэ
(до 70%)



Неоплазии
(в 2-4 раза чаще)



Цереброваскулярные заболевания
(атеросклероз, дисфункция эндотелия)



Нарушения углеводного обмена (НТГ-
16-46%, сахарный диабет – 19-56%);
липидного, минерального обмена

Диагностика

Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Laurence Katznelson, Edward R. Laws, Jr, Shlomo Melmed, Mark E. Molitch, Mohammad Hassan Murad, Andrea Utz, and John A. H. Wass

L.Katznelson, E.R.Laws, S.Melmed et al Acromegaly: an Endocrine Society clinical practice guideline J Clin Endocrinol Metab, Nov 2014, 99(11)

- ✚ **ИФР-1:** Пациенты с типичным клиническим началом акромегалии
 - Пациенты с нетипичной манифестацией акромегалии, при наличии следующих симптомов: синдром апноэ во сне, сахарный диабет II типа, карпальный туннельный синдром, гипергидроз, гипертензия, артрит)
 - Для исключения акромегалии у пациентов с образованиями гипофиза
- ✚ **СТГ:** Не рекомендуется назначать рутинно всем пациентам
 - Пациенты с повышенным или анормальным уровнем ИФР-1 для подтверждения диагноза акромегалия(при гипергликемии, установленной при ГТТ, и уровне СТГ<1 нг/мл)
- ✚ **МРТ:** после биохимического подтверждения диагноза для определения локализации и размера опухоли.
- ✚ **Определение полей зрения:** в качестве дополнительного метода при локализации опухоли в области перекреста зрительных нервов

Алгоритм диагностики и мониторинга

Пациентам с диагнозом акромегалия рекомендовано:

- Измерение артериального давления и назначение соответствующей терапии при наличии артериальной гипертензии(Grade A)
- Рутинную ЭхоКГ следует назначать пациентам с доказанной гипертрофией ЛЖ или при наличии симптомов. (Grade C)
- АД следует мониторировать постоянно, так как АГ может сохраняться даже при наличии б\х контроля. (Grade C)
- Оценка риска нарушений работы сердечно-сосудистой системы, включая оценку липидного профиля (ЛПВП, ЛПНП, триглицериды) (Grade C)
- Изменения анатомии сердца (ЭКГ, ЭХОКГ), особенно при наличии клинических симптомов, например, аритмии (Grade C)

Алгоритм диагностики и мониторинга

- Оценка состояния опорно-двигательного аппарата. При необходимости-незамедлительное начало лечения артропатий, с использованием хирургической техники или медикаментозной терапии (Grade C)
- Костная денситометрия при указании на переломы или гипогонадизм в анамнезе. При наличии остеопороза, не поддающегося корреляции контролем за биохимическими показателями (ИРФ-1, ГР) следует назначить антирезорбтивную терапию. (Grade C)
- Ночную полисомнографию в условиях стационара или ночную оксиметрию амбулаторно (после ночной полисомнографии) следует назначить при наличии синдрома обструктивного апноэ сна у пациентов с б\х контролем ИРФ-1 и ГР(Grade C)
- Стандартную терапию следует назначить пациентам с гипертрофией ЛЖ, сопровождающегося нарушением функции сердца, аритмией, поражением клапанов и ИБС (Grade C)

Алгоритм диагностики и мониторинга

- Гликемический профиль и назначение соответствующего лечения, если это необходимо (Grade A)
- Уровень глюкозы следует контролировать при наличии сахарного диабета 2 типа или нарушении толерантности к глюкозы. (Grade C)
- Колоноскопию следует назначить после подтверждения диагноза акромегалия. Пациенты с полипами, обнаруженными на скрининге или с постоянно повышенным уровнем ИРФ-1 должны находиться под постоянным контролем врача с проведением повторных колоноскопий. (Grade C)
- УЗИ щитовидной железы, ТТГ, св. Т4, при показаниях пункционная биопсия,

Факторы риска развития сахарного диабета у пациентов с акромегалией

- Продолжительность заболевания
- Высокий уровень ГР
- СД в семейном анамнезе
- Артериальная гипертензия
- Пожилой возраст

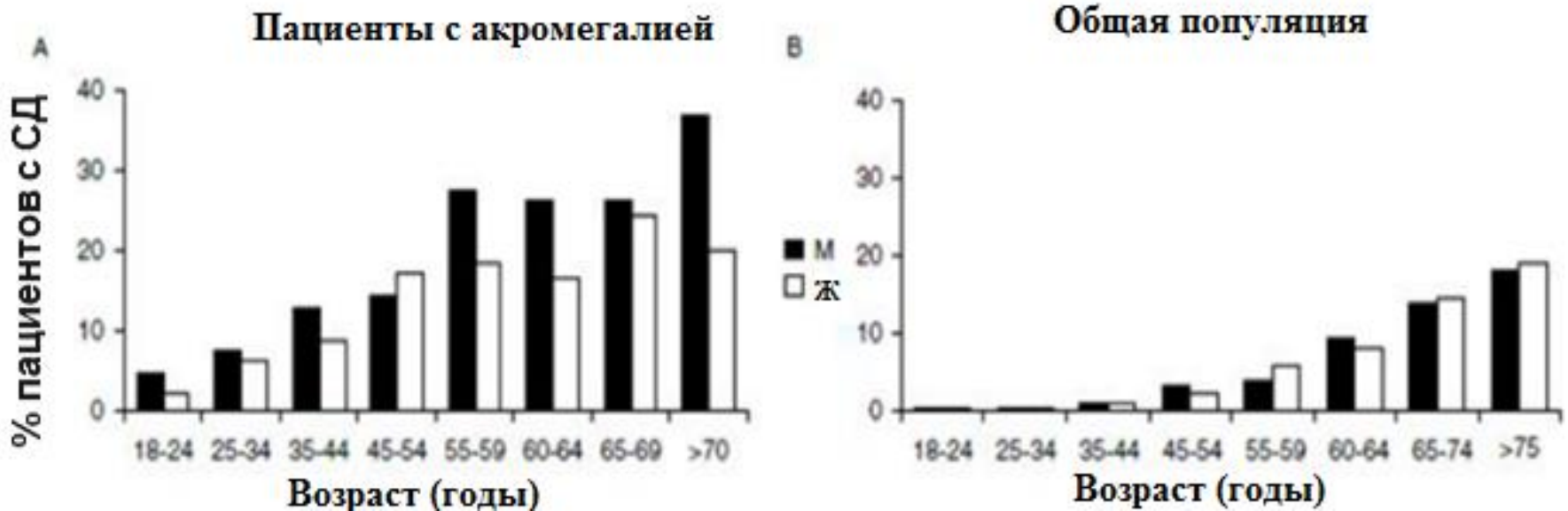
Эпидемиология

- Ранние стадии нарушения метаболизма глюкозы («предиабет») 16-46%
- Сахарный диабет 15-38%
- Все формы нарушения метаболизма глюкозы >50%

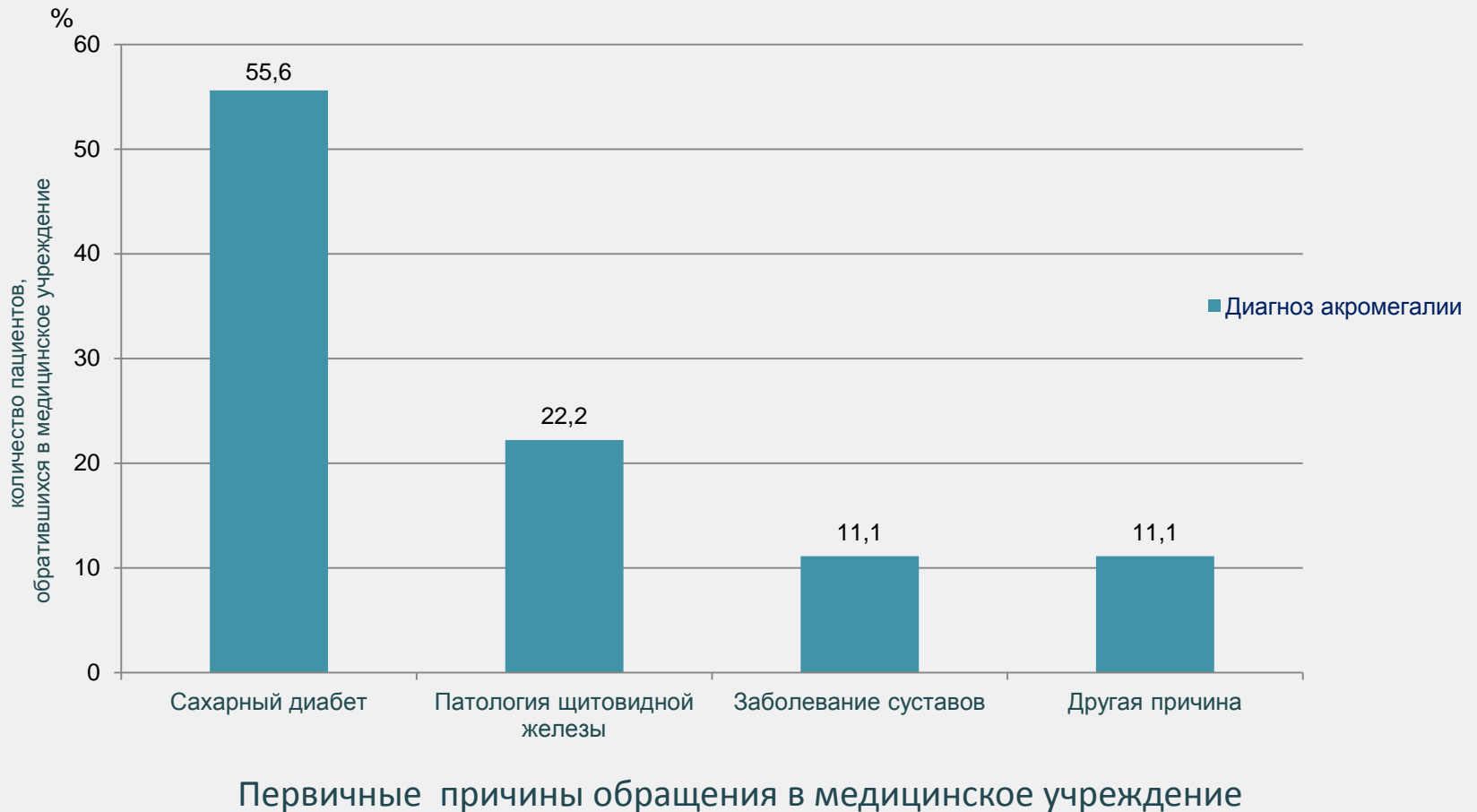
Клинические проявления акромегалии (по данным Российского регистра 3719 пациентов)



Распространенность СД выше среди пациентов с акромегалией, чем в общей популяции (Италия)



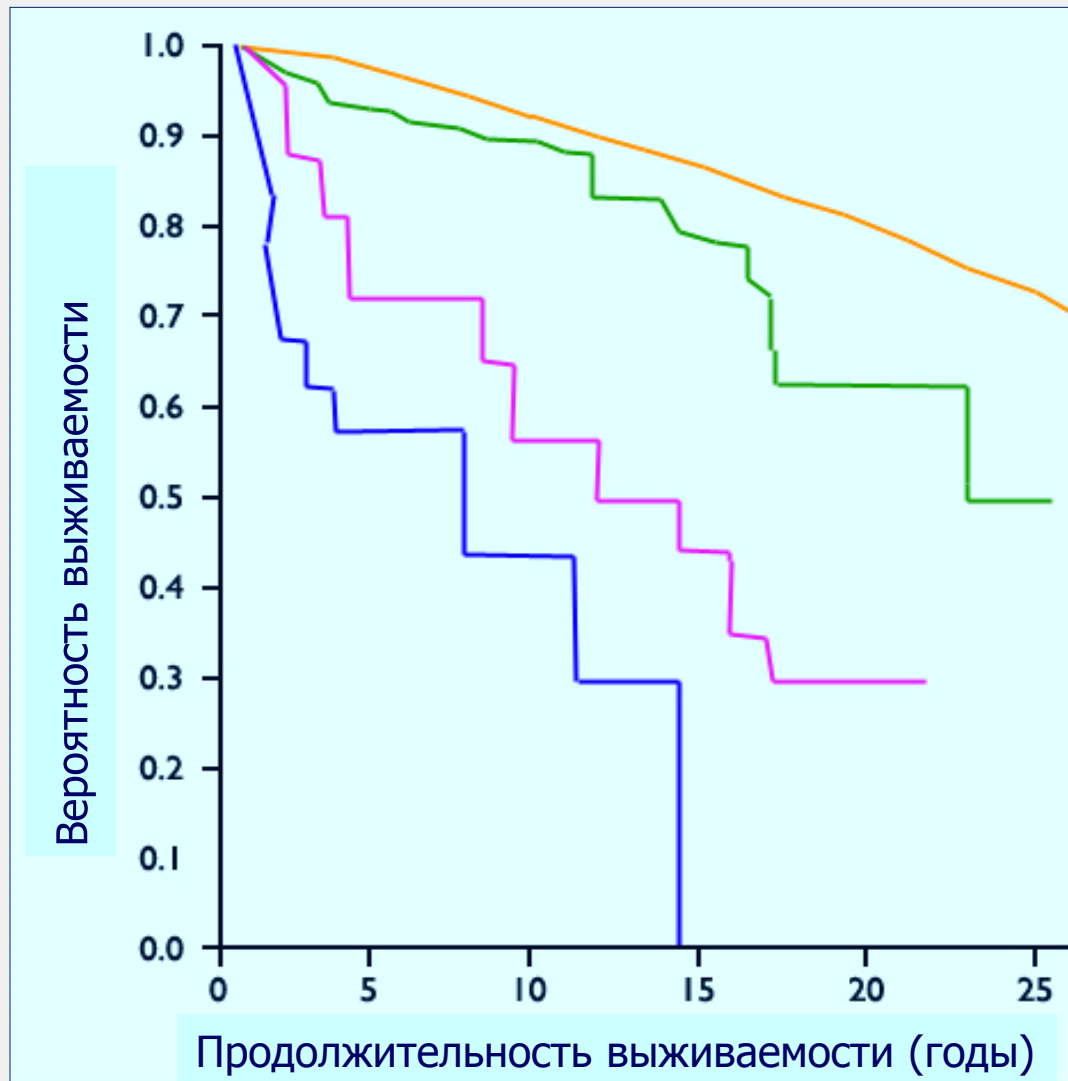
Сахарный диабет-основная первичная причина обращения к эндокринологу у пациентов с акромегалией (РФ)



Акромегалия и сахарный диабет увеличивают риск сердечно-сосудистых заболеваний

- Нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет или гиперинсулинемия в сочетании с акромегалией приводят к повышению риска сердечно-сосудистой заболеваемости или смертности¹
- Нарушение толерантности к глюкозе у пациентов с акромегалией напрямую коррелирует с тяжестью кардиомиопатии¹

Выживаемость больных акромегалией



Общая популяция

Больные акромегалией

Б-ные акромегалией с СД

Больные акромегалией с
сердечной патологией

Алгоритм контроля сопутствующих заболеваний

Метод диагностики	Частота	Класс рекомендаций
Измерение АД	Регулярно	A
ЭХО КГ и ЭКГ	Ежегодно	B
Шкала ночного апноэ (Еrworth scale)	Ежегодно	A
УЗДГ периферических артерий и вен	Ежегодно, особенно при гигантизме	C
Показатели метаболизма глюкозы	Глюкоза натощак – каждые 6 мес.; HbA1c – каждые 3-6 мес. при диабете	C
Общ. тестостерон, ГСПГ, пролактин (М)	Ежегодно	A
ЛГ, ФСГ, 17β-эстрадиол и пролактин (Ж)	Ежегодно (или при планировании беременности)	A
Опросник качества жизни АсгоQoL	Ежегодно	B
DEXA	Каждые 2 года при остеопорозе	C
Рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника	Каждые 2–3 года при риске остеопороза	C
Колоноскопия	Каждые 10 лет (чаще: при постоянно повышенном ИФР-1, неблагоприятном семейном анамнезе)	A

Антидиабетическая терапия у пациентов с акромегалией

В связи с отсутствием данных клинических исследований нельзя сделать заключение о преимуществах какого-нибудь антидиабетического средства над другими. Тем не менее, все антидиабетические препараты, назначаемые при СД II типа могут быть потенциально рекомендованы и пациентам с акромегалией и нарушениями метаболизма глюкозы.

Лечение акромегалии

Нейрохирургическое лечение

Медикаментозная терапия

- агонисты дофамина
- **аналоги соматостатина**
- агонисты рецептора к гормону роста

Лучевая терапия

Влияние различных методов лечения акромегалии на уровень глюкозы

- Оперативное лечение транссфеноидальным доступом улучшает толерантность к глюкозе у пациентов с акромегалией **Класс рекомендаций I, уровень доказательности B**
- Данных по лучевой терапии на настоящий момент нет, требуется дальнейшее изучение
- Агонисты дофамина способны незначительно улучшать толерантность к глюкозе у пациентов с акромегалией **Класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C**
- Аналоги соматостатина могут оказывать легкий неблагоприятный эффект на толерантность к глюкозе, в основном из-за подавления секреции инсулина. Данные результаты сложно интерпретировать, так как АСС оказывают ожидаемый ингибирующий эффект на ГР. **Класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B.** При этом в одном из исследований было показано меньшее влияние ланреотида, чем октреотида на метаболизм глюкозы. **Класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C.**

Tumor Shrinkage with Lanreotide Autogel 120 mg as Primary Therapy in Acromegaly: Results of a Prospective Multicenter Clinical Trial

Pituitary
DOI 10.1007/s11102-015-0693-y



Philippe J. Caron,¹ John S. Bevan,² Stephan Petersenn,³ Di-
Antoine Tabarin,⁵ Gaëtan Prévost,⁶ Pascal Maisonobe,⁷ An
behalf of the PRIMARYS Investigators*

Effects of lanreotide Autogel primary therapy on symptoms and quality-of-life in acromegaly: data from the PRIMARYS study

Philippe J. Caron¹ · John S. Bevan² · Stephan Petersenn³ · Aude Houchar⁴ ·
Caroline Sert⁴ · Susan M. Webb^{5,6} · The PRIMARYS Investigators Group

- Многоцентровое открытое исследование 3b фазы, проведенное в 39 центрах 11 европейских стран
- В исследовании участвовали первичные пациенты с макроаденомой гипофиза
- Основной конечный показатель – процент пациентов, у которых достигнуто уменьшение объема аденомы гипофиза ≥20%
- Объем аденомы по МРТ оценивали 3 независимых эксперта

Результаты исследования Primarys

- В ходе однолетней терапии с применением препарата ланреотид Аутожель 120 мг один раз в 28 дней наблюдались клинически значимые влияния на уменьшение объема опухоли, гормональный контроль, клиническую симптоматику и качество жизни.
- В течение исследования терапия переносилась хорошо.

ORIGINAL ARTICLE

Glucose and lipid levels with lanreotide autogel 120 mg in treatment-naïve patients with acromegaly: data from the PRIMARYS study

Philippe J. Caron*, Stephan Petersenn†, Aude Houchard‡, Caroline Sert‡, John S. Bevan§ on behalf of the PRIMARYS Study Group

**Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, CHU Larrey, Toulouse, France, †ENDOC Center for Endocrine Tumors, Hamburg, Germany, ‡Ipsen, Boulogne-Billancourt, France and §JRR Macleod Centre for Diabetes, Endocrinology & Metabolism (Mac-DEM), Aberdeen Royal Infirmary, Aberdeen, UK*

Цель:

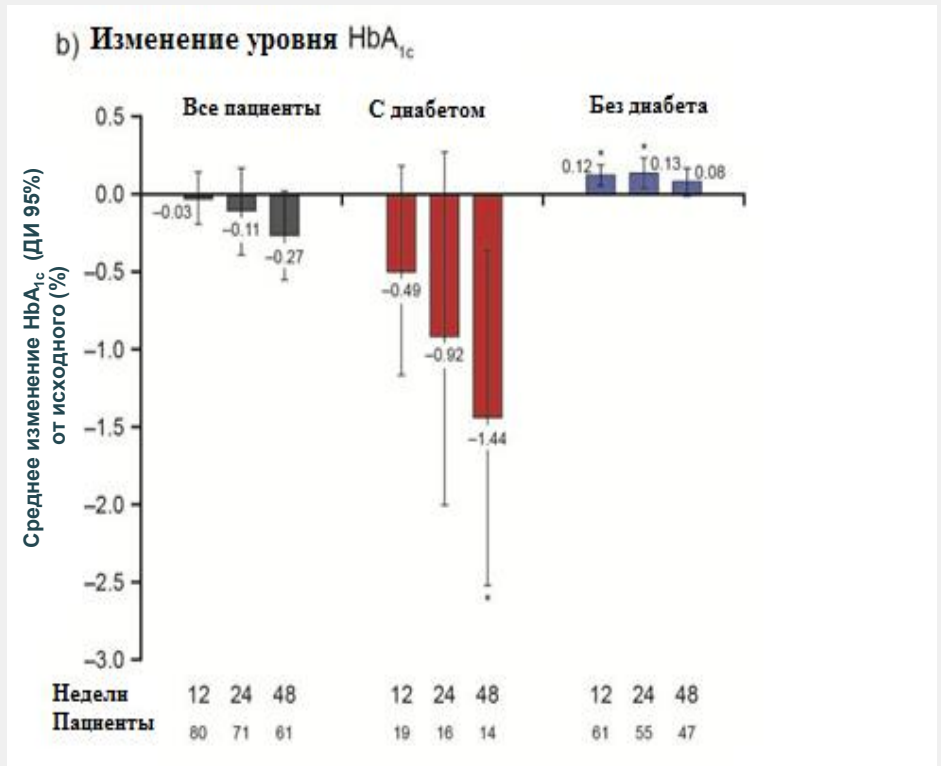
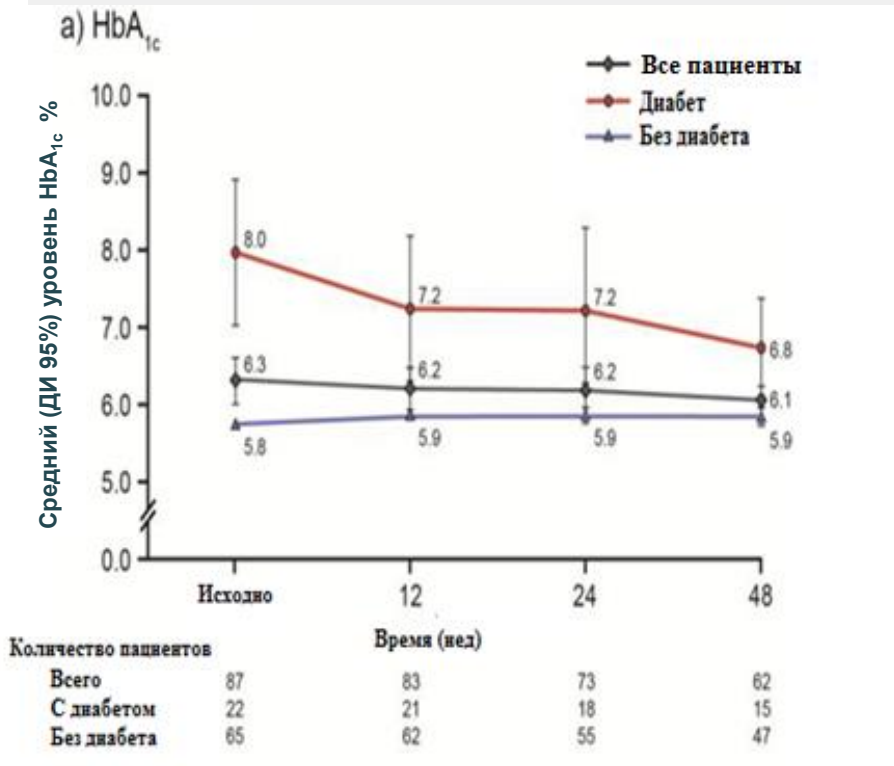
- Post hoc анализ данных гликемического профиля (уровень гликированного гемоглобина HbA_{1c}, глюкозы плазмы крови, оцениваемых на 12, 24, 48 неделе.
- Post hoc анализ данных липидного профиля (уровень триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП). Данные показатели оценивались в начале и конце исследования.

Гликемический профиль пациентов.

- Всего 90 пациентов, средний возраст $49,5 \pm 12,4$ года
- 24 пациента (27%) с диагнозом диабет в начале исследования, из них:
 - 19 (79%) – диабет в анамнезе
 - 15 (62,5 %) получали терапию:

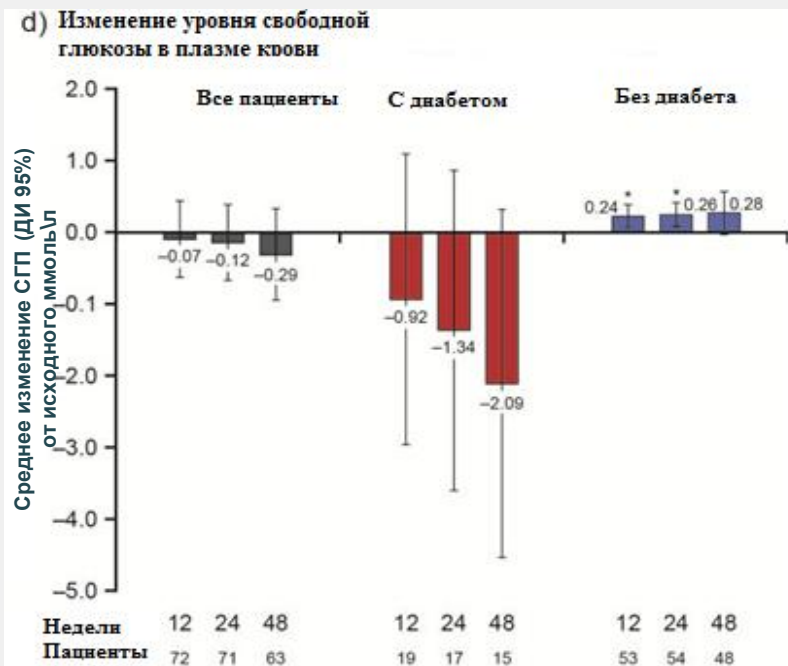
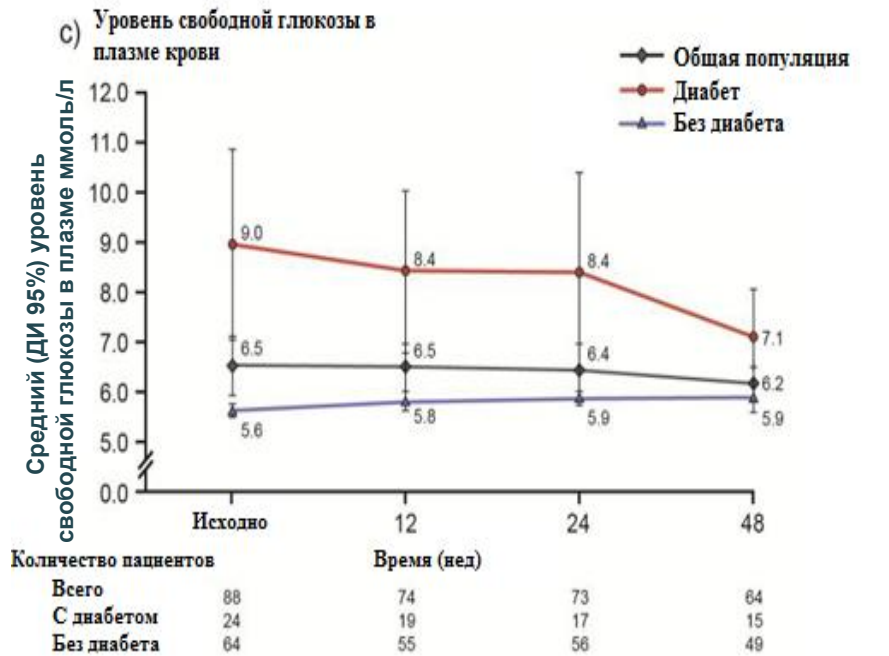
6 пациентов-1 пероральный сахароснижающий препарат(ПСП), 2 пациента-2 ПСП, 1 пациент -3 ПСП, 4 пациента-комбинация инсулина + 1-2 ПСП, 2 пациента-только инсулин). 2 пациента начали получать терапию в начале исследования, 2 поменяли режим приема уже во время исследования.

У пациентов с СД снижался уровень HbA_{1c} на фоне приема ланреотида Аутожелъ, в общей популяции уровень не изменялся



9 пациентов (15%) перешли из подгруппы диабет в подгруппу предиабет

У пациентов с СД снижался уровень глюкозы в плазме крови на фоне приема ланреотида Аутожел, в общей популяции уровень не изменялся



По совокупности двух показателей в общей популяции: у 9 пациентов (15%) улучшился гликемический статус к концу исследования (48 неделя), у 42 (70%) показатели оставались стабильными, у 9 пациентов (15%) произошло ухудшение показателей, но без перехода в группу диабета.

Диагностический алгоритм акромегалии (Российские клинические рекомендации 2014 г)



РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЭНДОКРИНОЛОГОВ
ФГБУ «ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР» МБВЗДРАВА РОССИИ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
АКРОМЕГАЛИЯ: КЛИНИКА,
ДИАГНОСТИКА,
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ
ДИАГНОСТИКА, МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Утверждены решением Президиума общероссийской
общественной организации эндокринологов
«Российская ассоциация эндокринологов»
на II Всероссийском конгрессе с участием стран СНГ
«Инновационные технологии в эндокринологии» 25-28 мая 2014 г.

Алгоритм лечения (Европейское общество эндокринологов)



Biochemical efficacy of long-acting lanreotide depot/Autogel in patients with acromegaly naïve to somatostatin-receptor ligands: analysis of three multicenter clinical trials.

Alquraini H¹, Del Pilar Schneider M², Mirakhur B³, Barkan A^{4,5}.

Частота достижения биохимической ремиссии у пациентов с акромегалией

N пациентов	После операции (46)	De-novo (не леченные ранее) - 125	Все пациенты (171)
СТГ < 2,5 нг/мл	65%	62%	63%
Нормализация ИРФ-1	46%	40%	42%
СТГ < 2,5 нг/мл + нормализация ИРФ-1	39%	33%	35%

Перспективы медикаментозной терапии

ОКТРЕОЛИН	Per os	SSTR2- SSTR5
СОМАТОПРИМ	п/к	SSTR2, SSTR4, SSTR5
IF-2984	п/к	SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR5
БОТУЛОТОКСИН SXN101959		GHRH receptor
ОКТРЕОТИД	Per os / интраназально	SSTR2- SSTR5

F. Maffezzoni et al. New medical therapies of acromegaly, Growth Horm. IGF Res. (2016)



Оскар Уайлд (1854-1900):

**«Неудовольствие – первый шаг к прогрессу
как у отдельного человека, так и у народа»**