

Altogether
to Beat
Cushing's
Syndrome



Viaggio alla
(ri)scoperta
della **Sindrome
di Cushing** 4^a Edizione / 4th Edition

Journey to the (re)discovery of Cushing's Syndrome

Napoli, 5-7 May 2015
Hotel S. Lucia

Scientific Coordinators
Annamaria Colao, Rosario Pivonello

THE MANAGEMENT OF HYPERGLYCEMIA IN CUSHING SYNDROME



Alessandro Ciresi

Sezione di Endocrinologia

- DIBIMIS -

Università degli Studi di Palermo

Napoli, 05.05.2015

Steroid diabetes: from mechanism to treatment?

D.H. van Raalte*, M. Diamant

Nell'ipercortisolismo iatrogeno...

Pazienti trattati con prednisolone per cause varie (disturbi respiratori, neurologici, ecc) sviluppano DM di neodiagnosi nel 40% dei casi circa.

In tutti i pazienti la diagnosi è stata fatta tramite evidenza di **iperglicemia post-prandiale** (2 h after lunch), pur presentando una **normale glicemia a digiuno**.

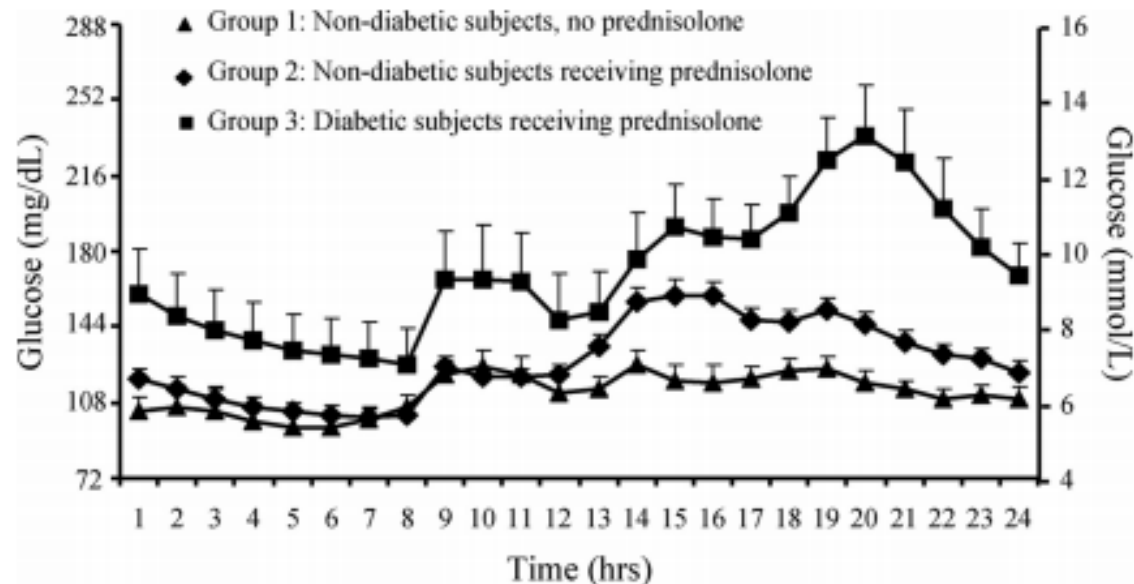
Conclusions: *“..... 24-hour urinary glucose analyses and postprandial plasma glucose are useful for detecting GC-induced DM”*

Iperglicemia post-prandiale pomeridiana
Normale glicemia a digiuno

Continuous Monitoring of Circadian Glycemic Patterns in Patients Receiving Prednisolone for COPD

60 consecutive consenting subjects with chronic obstructive pulmonary disease on Prednisolone therapy

Conclusions: Prednisolone predominantly causes **hyperglycemia in the afternoon and evening**. Treatment of prednisolone-induced hyperglycemia should be targeted at this time period.



Glucocorticoid-induced hyperglycemia

Journal of Diabetes, 2014

Antonio PEREZ,^{1,2} Sergio JANSEN-CHAPARRO,⁴ Ignasi SAIGI,³ M. Rosa BERNAL-LOPEZ,^{5,6}
Inka MIÑAMBRES¹ and Ricardo GOMEZ-HUEL GAS^{4,5}

<i>Class and examples</i>	<i>Main mechanisms of action</i>	<i>Clinical application in CS</i>
Biguanide (metformin)	Insulin-sensitizer: improvement of insulin activity with decreased glucose output from the liver and increased glucose uptake in the muscle	First-line in patients with insulin resistance.
Thiazolidinedione (pioglitazone)	Insulin-sensitizer: improvement of insulin activity which decreases the release of free fatty acids from the adipose cell by action on PPAR	Second-line in association to metformin, in insulin-resistant patients, when hyperglycemia is not controlled or there is intolerance to other drugs
Sulphonylureas	Increase insulin secretion	First-line alone or in association with metformin
Dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors	Increase endogenous glucagon-like peptide-1 levels	Second-line if postprandial hyperglycemia is not corrected by other drugs
Glucagon-like peptide-1 mimetics (exenatide, liraglutide)	Increase glucose-dependent insulin secretion and inhibit glucagon secretion. Delayed gastric emptying	Second-line if postprandial hyperglycemia is not corrected by other drugs
Rapid insulin analogs (apart, lispro, glulisine)	Correction of postprandial hyperglycemia	First-line in patients receiving high GC doses and second-line if postprandial hyperglycemia is not corrected by OHA
Basal insulin analogs (glargine, detemir)	Correction of fasting hyperglycemia	Second-line therapy in patients with persistent fasting hyperglycemia

B. ALTRI TIPI DI DIABETE

a. Diabete indotto da glicocorticoidi

▲ RACCOMANDAZIONI

La diagnosi di diabete mellito indotto da steroidi dovrebbe essere effettuata clinicamente sulla base della glicemia 2 ore dopo il pranzo.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A)

La **terapia insulinica** rappresenta l'opzione terapeutica più sicura ed efficace nei pazienti con iperglicemia associata a terapia steroidea.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A)

I **farmaci agenti sull'asse incretinico**, per il loro meccanismo d'azione e il loro profilo di sicurezza, potrebbero rappresentare un'opzione terapeutica efficace nei pazienti con iperglicemia associata a terapia steroidea.

(Livello della prova V, Forza della raccomandazione B)

Diabetes in Cushing syndrome: basic and clinical aspects

Gherardo Mazziotti^{1,2}, Carmine Gazzaruso^{3,4} and Andrea Giustina¹

THE MANAGEMENT OF HYPERGLYCEMIA IN CUSHING

CORREZIONE DELL'ECCESSO DI GLUCOCORTICOIDI

(ma....persistenza di IR e di aumentato rischio CV !)

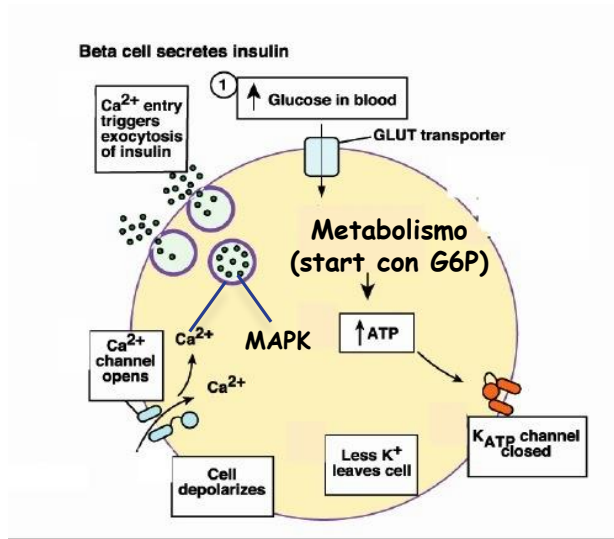
(Colao A, JCEM 1999; Webb SM, JCEM 2010)

TRATTAMENTO DELL'IPERGLICEMIA

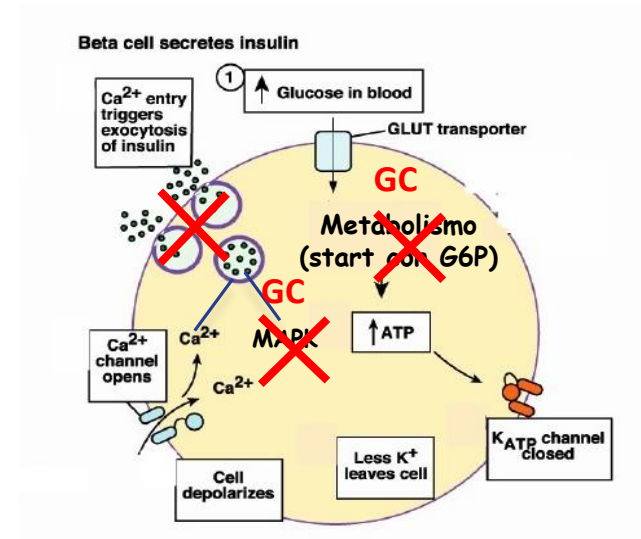
- Educazione alimentare
- Stimolo all'attività fisica
- Terapia farmacologica (mirata ai meccanismi fisiopatologici)

Terapia farmacologica (mirata ai meccanismi fisiopatologici)

1) RIDUZIONE SECREZIONE INSULINICA

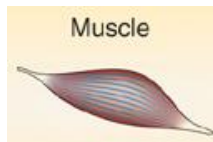


FISIOLOGICA ESCREZIONE INSULINICA



↓ ESCREZIONE INSULINICA PER ↑ GLUCOCORTICOIDI

2) AUMENTO INSULINO-RESISTENZA



↑ Gluconeogenesi

↑ Glicogenolisi

GLUCOCORTICOIDI

↑ Attività enzimatica

↑ Lipolisi e proteolisi

↑ Azione glucagone

3) AUMENTO APPETITO (E ALTRI EFFETTI CENTRALI)

CORREZIONE DELL'ECCESSO DI GLUCOCORTICOIDI

Le differenti modalità di trattamento possono influenzare l'outcome DIABETE, a volte indipendentemente dalla correzione dell'ipercortisolismo

NEUROCHIRURGIA

Può causare ipopituitarismo che, se non diagnosticato o trattato, può peggiorare il metabolismo glucidico (Gola M, JCEM 2005)

SURRENECTOMIA BILATERALE

Un *overtreatment* dell'iposurrenalismo può peggiorare il metabolismo glucidico (Filipsson H, JCEM 2006)

KETOCONAZOLO

Ha dimostrato di migliorare il metabolismo glucidico e lipidico in DM (Schwartz SL, Clin Ther 2008)

ROSIGLITAZONE

Studi *in vitro* e in ratto, non confermati in vivo (Ambrosi B, EJE 2004)

CABERGOLINA

Riduce glicemia, insulinemia e Homa-IR indipendentemente dal controllo dell'ipercortisolismo (Pivonello R, JCEM 2009)

The management of hyperglycemia in Cushing during medical treatment

MIFEPRISTONE

Antagonista recettoriale del Pg → Antagonista recettoriale dei GC ad h conc.
(affinità recettoriale 3 X rispetto al Desametasone)

Safety: ipokaliemia, nausea, astenia, artralgie, vomito

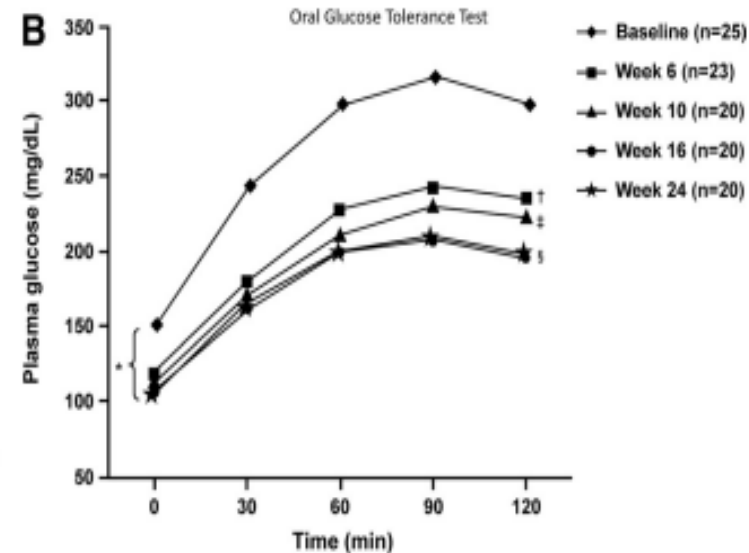
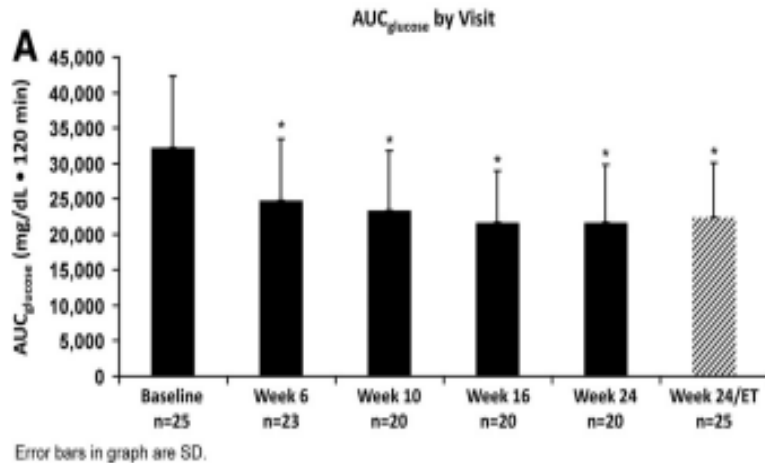
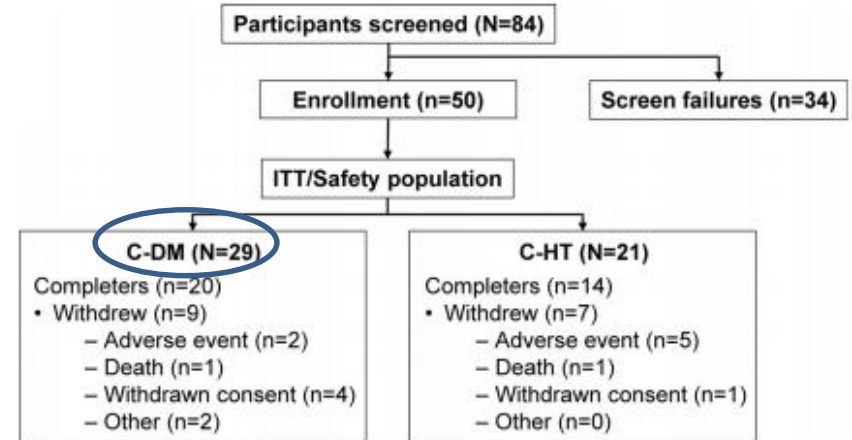
Potenziale utilità nel management dell' iperglicemia nel Cushing

Mifepristone, a Glucocorticoid Receptor Antagonist, Produces Clinical and Metabolic Benefits in Patients with Cushing's Syndrome

Maria Flaseriu, Beverly M. K. Biller, James W. Findling, Mark E. Molitch, David E. Schteingart, and Coleman Gross, on behalf of the SEISMIC Study Investigators

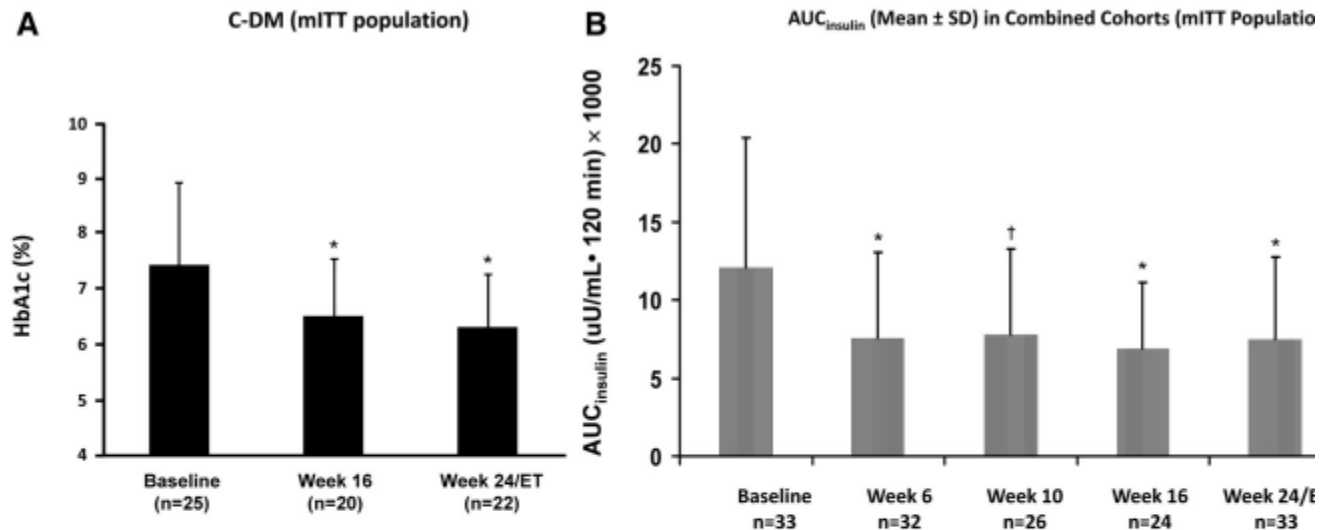
Mifepristone 300-1200 mg/die PO
Terapia OHA fissa

↓ **AUC GLU** del 36% in 60% pz.
Fasting glucose (149 → 104.7 mg/dl)
HbA1c (7.43 → 6.29%)
 ↓ **dose OHA** in 7/15, **insulina** in 5/12
 ↑ **x 2 di CL e ACTH** in 72% pz
 ↑ **lieve di CL e ACTH** in 28% pz



Mifepristone, a Glucocorticoid Receptor Antagonist, Produces Clinical and Metabolic Benefits in Patients with Cushing's Syndrome

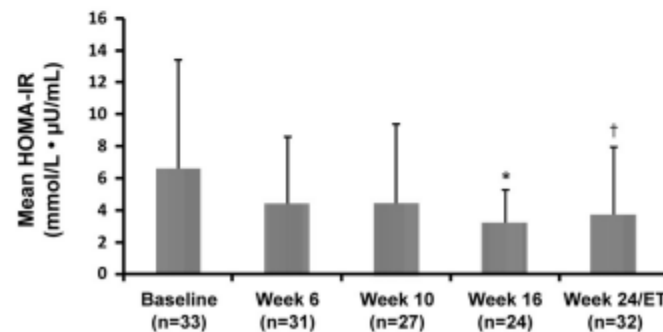
Maria Fleseriu, Beverly M. K. Biller, James W. Findling, Mark E. Molitch, David E. Schteingart, and Coleman Gross, on behalf of the SEISMIC Study Investigators



* P<0.001 vs baseline.

Error bars in graph are SD.
 † P=0.002 vs baseline.
 ‡ Participants not treated with insulin.

C HOMA-IR (Mean ± SD) in Combined Cohorts (mITT Population)



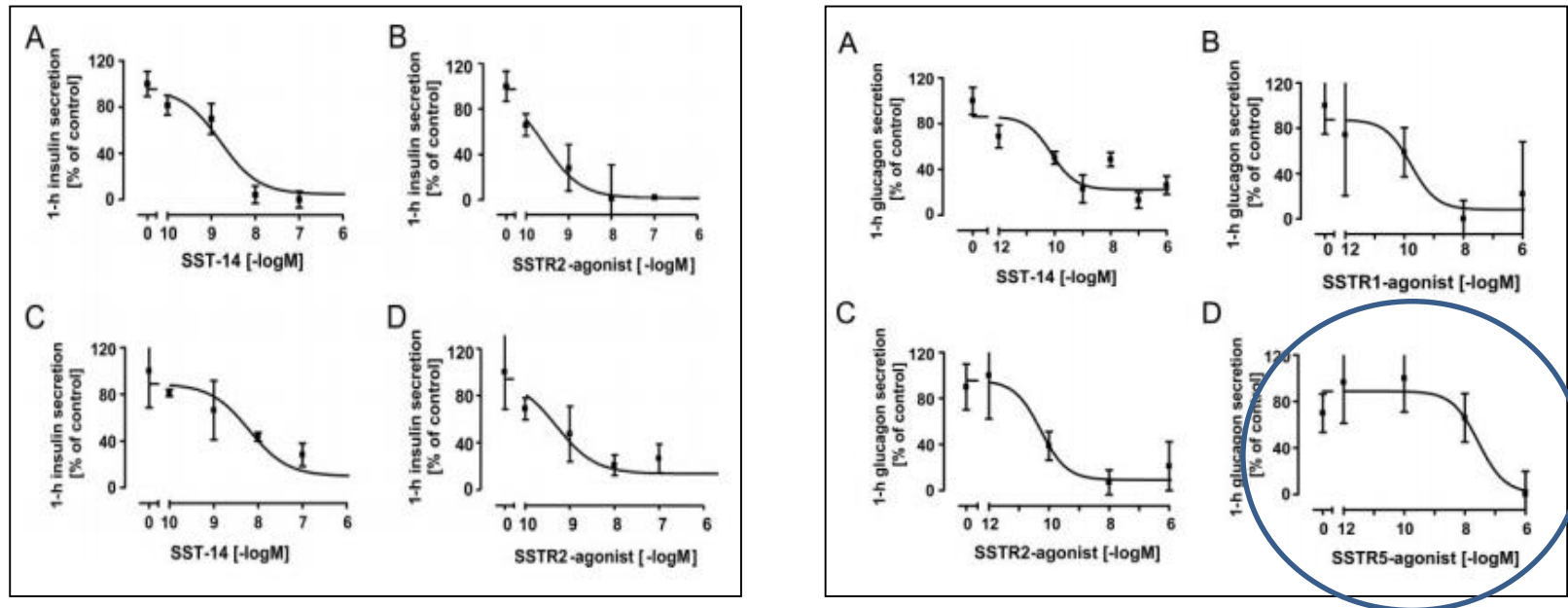
The management of hyperglycemia in Cushing during medical treatment

IPERGLICEMIA & PASIREOTIDE

	Receptor binding affinity (IC ₅₀ nmol/L)					
	sst ₁	sst ₂	sst ₃	sst ₄	sst ₅	t _{1/2} (h)
Somatostatin	0.9	0.2	0.6	1.5	0.3	≤0.05
Octreotide	280.0	0.4	7.1	>1000	6.3	2
Pasireotide	9.3	1.0	1.5	>1000	0.2	12
Pasireotide: octreotide ratio	30	0.4	5	-	40	-

Characterization of Somatostatin Receptor Subtype-Specific Regulation of Insulin and Glucagon Secretion: An *in Vitro* Study on Isolated Human Pancreatic Islets

Vandana Singh, Mathias D. Brendel, Sylvia Zacharias, Stefan Mergler, Henning Jahr, Bertram Wiedenmann, Reinhard G. Bretzel, Ursula Plöckinger, and Mathias Z. Strowski

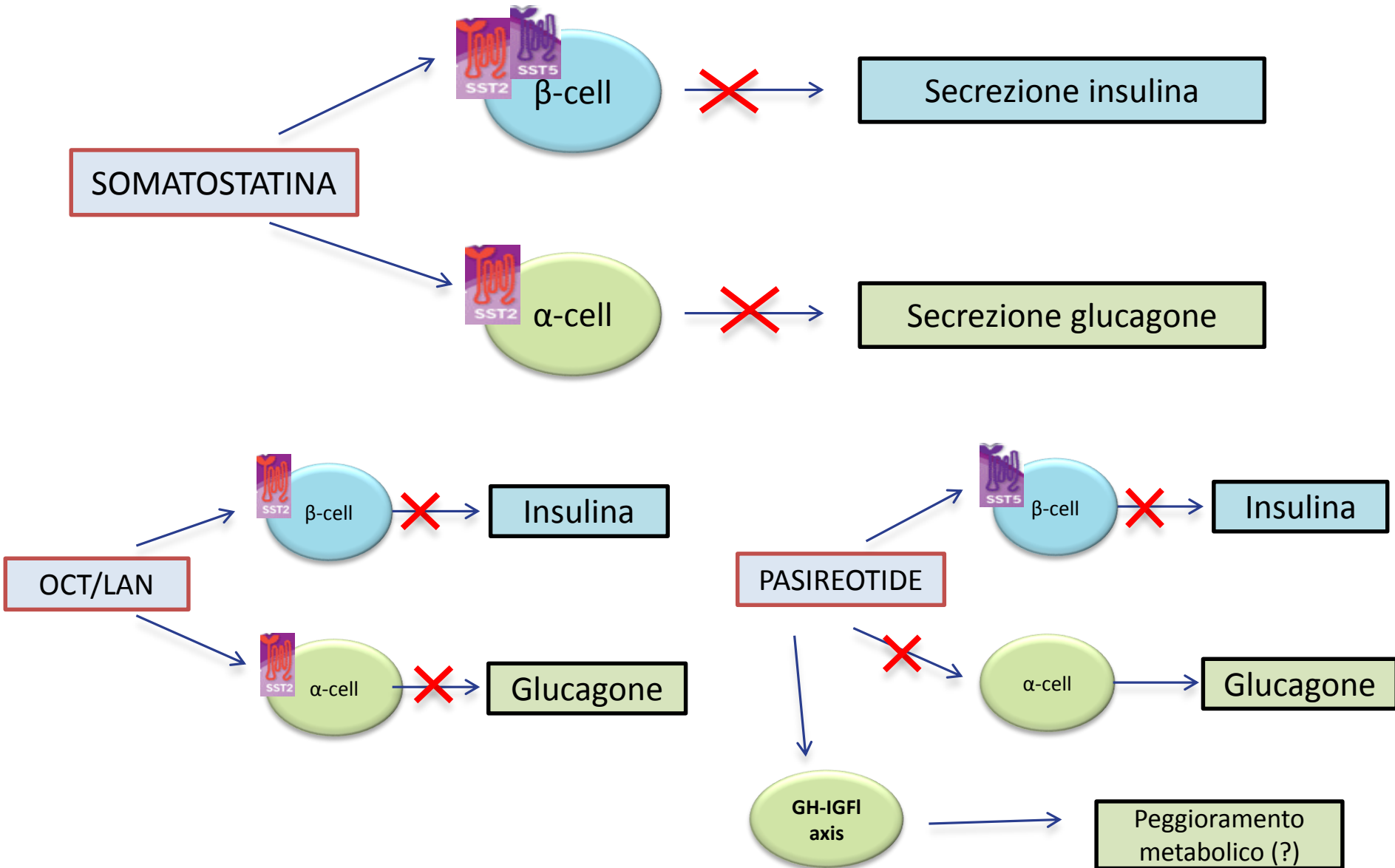


La secrezione insulinica è inibita da SSTR-2 > **SSTR-5** > SSTR-1

La secrezione di glucagone è inibita da SSTR-2 > SSTR-1 > **SSTR-5**

Pasireotide (agonista SSTR-5) inibisce maggiormente la β -cellula rispetto all' α -cellula, per cui **l'effetto iperglicemizzante è maggiore.**

ANALOGHI DELLA SOMATOSTATINA E METABOLISMO GLUCIDICO



Managing hyperglycemia in patients with Cushing's disease treated with pasireotide: medical expert recommendations

Annamaria Colao · Christophe De Block ·
Maria Sonia Gaztambide · Sudhesh Kumar ·
Jochen Seufert · Felipe F. Casanueva

The mechanisms of hyperglycemia seen with pasireotide sc at doses of 600 and 900 µg bid in *healthy subjects* are related to:

- **Decreases in insulin, GLP-1 and GIP secretion** (Henry 2013; Shenouda, 2014)
- **Insulin sensitivity remains unchanged**

Razionale terapeutico:

Metformina (first-line, spesso terapia pregressa)

+ DPP-IV inibitori (first-step combination) Se target non raggiunto =

+ GLP-1 agonisti (> effetto ipoglicemizzante) Se target non raggiunto =

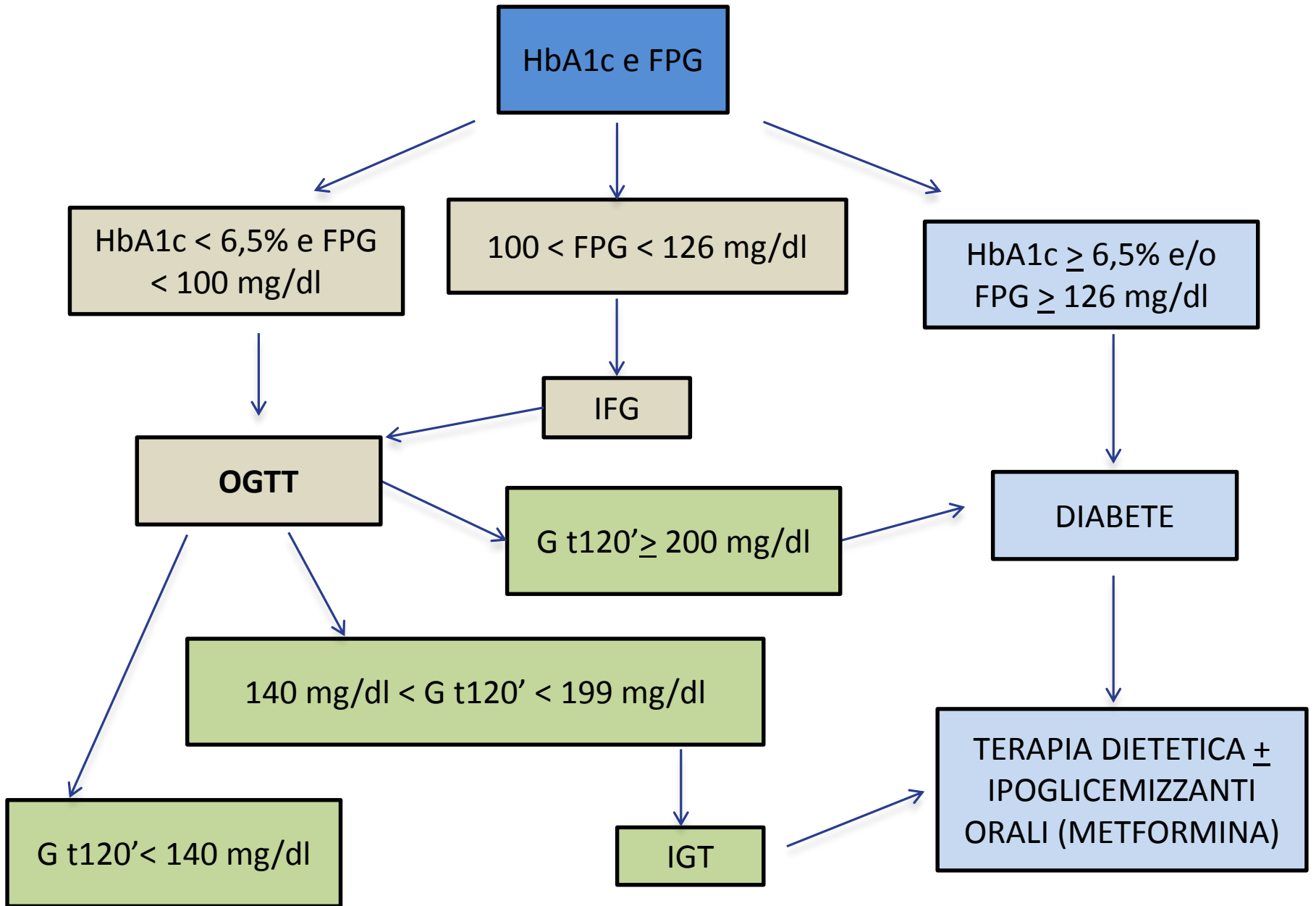
+ Insulina *long-acting*

Non raccomandati:

Sulfaniluree

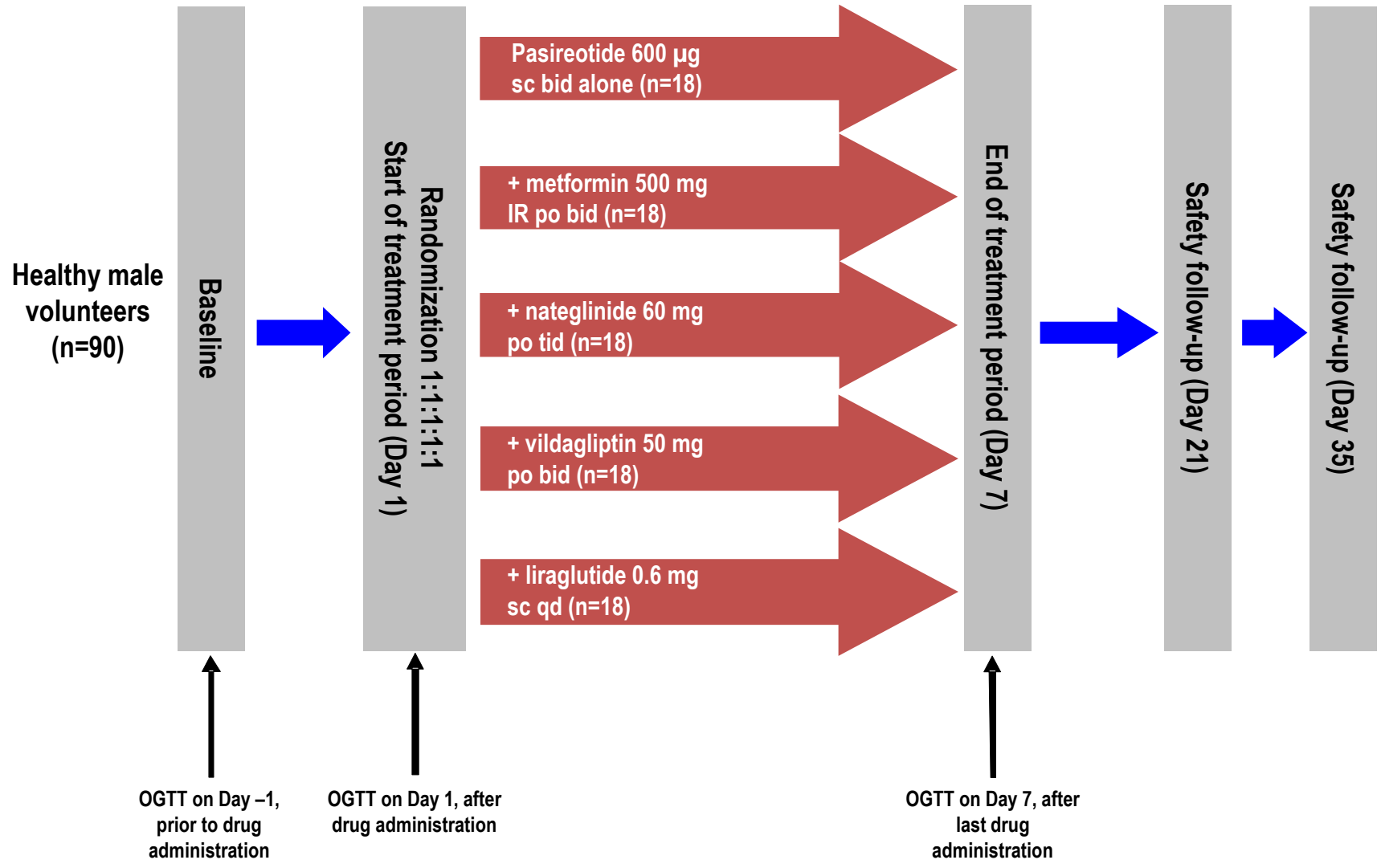
Pioglitazone

RACCOMANDAZIONI pre-TERAPIA CON PASIREOTIDE



Management of hyperglycemia associated with pasireotide (SOM230): Healthy volunteer study

Astrid Breitschaft, Ke Hu, Karina Hemosillo Reséndiz, Christelle Darstein, Georg Golof  



Management of hyperglycemia associated with pasireotide (SOM230): Healthy volunteer study

[Astrid Breitschaft](#), [Ke Hu](#), [Karina Hermosillo Reséndiz](#), [Christelle Darstein](#), [Georg Golor](#)  

- **AUC glucose post-OGTT** increased by **69%** with pasireotide alone and was reduced with co-administration of metformin (13%), nateglinide (29%), **vildagliptin (45%) and liraglutide (72%)**.
- **The suppression of insulin secretion** was attenuated with co-administration of nateglinide (3%), metformin (6%), **liraglutide (34%) and vildagliptin (71%)**

CONCLUSIONS

GLP-1 agonists (liraglutide) and **DPP-4 inhibitors** (vildagliptin) appear to be the most effective drugs to reduce glucose levels in healthy volunteers

Hyperglycemia during treatment with pasireotide may be effectively managed

- Management would include:
- Close and regular monitoring of blood glucose
- Early intervention

COSTANTE DIETA ED ESERCIZIO FISICO

1° STEP: METFORMINA

Se HbA1c > 7-7.5%

INIBITORI DPP-4
(+METFORMINA)

- EFFETTO NEUTRO SUL PESO
- BASSO RISCHIO IPOGLICEMIE
- PRESERVAZIONE BCELLULE

Se HbA1c > 7-7.5%

AGONISTI GLP-1
(+METFORMINA)

- CALO PONDERALE
- PIU' EFFICACE ↓ HbA1c
- BASSO RISCHIO IPOGLICEMIE
- PRESERVAZIONE BCELLULE

Se HbA1c > 7-7.5%

INSULINA

START INSULINA BASALE +
METFORMINA

Se HbA1c > 7-7.5%
o PPG elevata

SCHEMA BASAL-BOLUS

ALTRE OPZIONI
SCONSIGLIATE

SULFANILUREE:

- AUMENTO DI PESO
- RISCHIO IPOGLICEMIE
- ESAURIMENTO B CELLULE

PIOGLITAZIONE:

- AUMENTO DI PESO
- RITENZIONE IDRICA
- RISCHIO FRATTURE

RIMBORSABILITA' FARMACI DELL'ASSE INCRETINICO IN ITALIA

PRIMA PRESCRIZIONE

SOLO DOPO FALLIMENTO MET
(o SU o PIO se MET controindicata)

~~PRIMA SCELTA~~

RINNOVO TERAPIA

7.5% < HbA1c < 8,5%

Eccezione: HbA1c < 9% se PZ FRAGILE
(>75 anni, IRC grave, complicanze/patologie concomitanti)

~~HbA1c < 7.5%~~

~~HbA1c > 9%~~

DUPLICE
TERAPIA
+ MET
+ SU
+ PIO

~~MONOTERAPIA~~

MONOTERAPIA

Eccezione: monoterapia DDP4 in
pz con IRC (GFR<50ml/min)

TRIPLICE
TERAPIA
+ MET+SU
+ MET+PIO

~~+ INSULINA~~

+ INSULINA



Aggiornamento AIFA marzo 2015

RACCOMANDAZIONI DURANTE IL FOLLOW-UP TERAPEUTICO

MONITORAGGIO GLICEMICO CAPILLARE
(pre e post-prandiale)

PZ SENZA ALTERAZIONI GLICEMICHE

1-2 volte/settimana

PZ CON IGT / IFG / DM2

3-7 volte/settimana

GLICEMIA A DIGIUNO

A 1, 2, 4, 8 e 12 settimane dall'avvio del pasireotide
(coincidenza con valutazione funzionalità epatica: GOT, GPT, bilirubina totale)

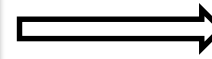
HbA1c

A 6 settimane dall'avvio
del pasireotide

Ogni 3 mesi fino
a stop pasireotide

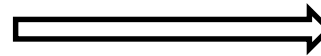
TAKE HOME MESSAGE

CORRETTO INQUADRAMENTO METABOLICO



**FPG
HbA1c
OGTT**

PERIODICO MONITORAGGIO



**CAPILLARE
FPG
HbA1c**

TERAPIA MIRATA ALL'ASSE INCRETINICO

RIMBORSABILITA

Poche evidenze in letteratura a supporto del regime terapeutico più efficace

NECESSARI STUDI DI CONFRONTO

**Il trattamento dell'iperglicemia dovrebbe essere continuato anche in
pazienti «guariti» dal Cushing, con i dovuti adeguamenti posologici**

NECESSARI STUDI *LONG-TERM*

Altogether
to Beat
Cushing's
Syndrome

ABC



Viaggio alla
(ri)scoperta
della Sindrome
di Cushing

4^a Edizione / 4th Edition

Journey to the (re)discovery of Cushing's Syndrome

Napoli, 5-7 May 2015

Hotel S. Lucia

Scientific Coordinators

Annamaria Colao, Rosario Pivonello

THE MANAGEMENT OF HYPERGLYCEMIA IN CUSHING SYNDROME



GRAZIE

Alessandro Ciresi

Sezione di Endocrinologia

- DIBIMIS -

Università degli Studi di Palermo

Napoli, 05.05.2015