

Altogether  
to Beat  
Cushing's  
Syndrome



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

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

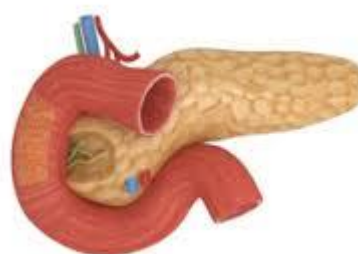
Napoli, 5-7 May 2015  
Hotel S. Lucia

Scientific Coordinators

Annamaria Colao, Rosario Pivonello

# PASIREOTIDE THE IMPACT ON HYPERGLYCEMIA

Palermo experience



**Alessandro Ciresi**  
Sezione di Endocrinologia  
- DIBIMIS -  
Università degli Studi di Palermo

**Napoli, 07.05.2015**

# Pasireotide & Hyperglycemia Palermo experience

Trattamento ongoing: 6 pazienti post-chirurgici (5 F, 1 M) età media 41 aa (20-59 aa)

RMN: 3 micro, 1 macro, 1 apparente normalità, 1 aracnoidocele post-chirurgico

Nessun paziente con ipopituitarismo post-chirurgico/ in terapia sostitutiva

## «STATUS GLUCIDICO» IN BASELINE

AV	DP	FL	MC	PP	GF
NGT	IGT	DM	DM	IFG	IFG + IGT

**BASELINE: 1 NGT – 3 IFG / IGT – 2 DM**

**6 PAZIENTI**  
*ongoing*

# Pasireotide in Cushing Palermo experience

**6 pazienti**

**2 MESI**

Peso, CV, BMI, PAO/PAD, VAI  
CLU  
Glicemia, insulinemia, Hba1c  
Funz. epatica

**5 pazienti**

**6 MESI**

+ insulin-sensitivity  
+ insulin secretion

**5 pazienti**

**12 MESI**

+ insulin-sensitivity  
+ insulin secretion

**2 pazienti**

**18 MESI**

+ insulin-sensitivity  
+ insulin secretion

# Pasireotide in Cushing Palermo experience

**ADIPOSI-  
TY  
DYSFUNCTION**



**Visceral adiposity index  
+  
(Lept/Adip/Resist/Visf)**

**INSULIN  
SENSITIVITY**



**Clamp euglic. iperins.  
(M value)**

**INSULIN  
SECRETION**



**AUC-insulin (OGTT)  
+  
AUC-C-peptide (MMTT)**

**6 PAZIENTI**  
*ongoing*

## DOSE PASIREOTIDE

**6 pazienti**

**2 MESI**

**600 µg bid**

**5 pazienti**

**6 MESI**

**600 µg bid**

**5 pazienti**

**12 MESI**

**4 = 600 µg bid**  
**1 = 900 µg bid**

**2 pazienti**

**18 MESI**

**1 = 600 µg bid**  
**1 = 900 µg bid**

## Controllo di malattia (CLU - ULN)

	AV	DP	FL	MC	PP	GF
<b>baseline</b>	1.14	2.56	1.17	1.05	1.12	2.12
<b>2 mesi</b>	0.15	1.34	0.59	0.57	0.17	1.30
<b>6 mesi</b>	0.48	0.56	0.34	0.66	0.18	-
<b>12 mesi</b>	0.29	0.57	0.27	0.18	0.43	-
<b>18 mesi</b>	0.30	0.37				
<b>%</b>	<b>74</b>	<b>85</b>	<b>77</b>	<b>82</b>	<b>62</b>	<b>39</b>

% di riduzione in tutto il periodo di trattamento rispetto al baseline

**% totale di riduzione CLU 69%**

# Tolleranza glucidica

	AV	DP	FL	MC	PP	GF
0 m	NGT	IGT	DM	DM	IFG	IFG + IGT
6 m	IGT	DM	DM	DM	DM	-
12 m	IGT	DM	DM	DM	DM	-
18 M	IGT	DM	-	-	-	-

**Peggioramento**  
(cambio categoria)  
**in 3/5 (60%)**  
al 6° mese

# Terapia ipoglicemizzante

	AV	DP	FL	MC	PP	GF
0 m	no	MET	MET	MET	MET	no
6 m	MET	MET LIRAG	MET LIRAG	MET LIRAG	MET SITA	-
12 m	MET	MET LIRAG	MET LIRAG	MET LIRAG	MET SITA	-
18 M	MET	MET LIRAG	-	-	-	-

**Peggioramento**  
(cambio terapia)  
**5/5 (100%)**  
al 6° mese

Dose metformina 2000 mg/die; liraglutide 1,2 mg/die; sitagliptin 100 mg/die

## Fasting glucose

	AV	DP	FL	MC	PP	GF
0 m	70	96	94	150	90	107
2 m	86	118	93	198	119	98
6 m	96	136	130	152	159	-
12 m	76	104	96	134	146	-
18 M	77	108	-	-	-	-

Cambio terapia OHA →

## HbA1c

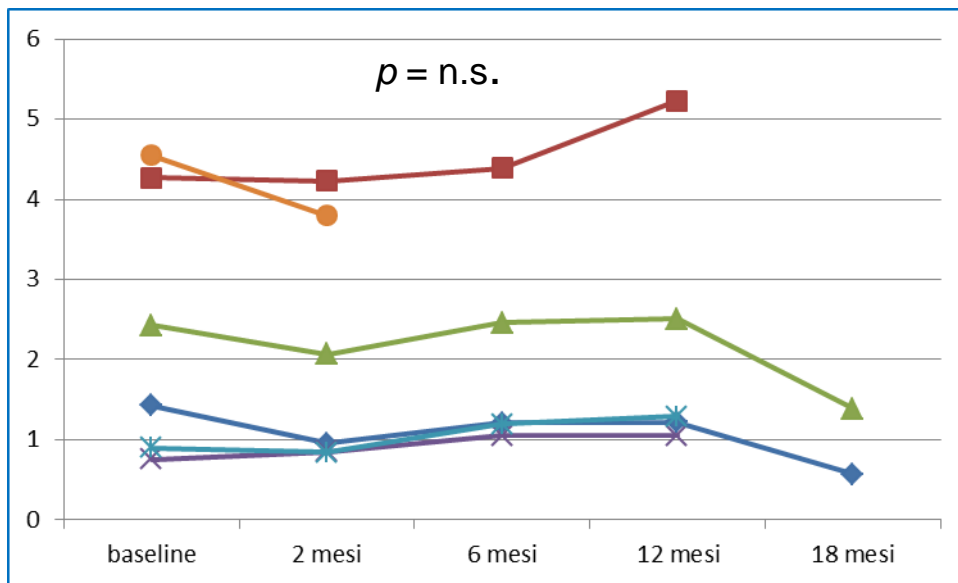
	AV	DP	FL	MC	PP	GF
0 m	5.0	6.0	5.5	7.5	6.6	6.9
2 m	5.3	6.2	5.3	7.6	6.8	6.4
6 m	5.3	7.1	6.5	7.7	6.8	-
12 m	5.2	6.4	6.2	7.7	6.7	-
18 M	5.0	6.7	-	-	-	-

Cambio terapia OHA →

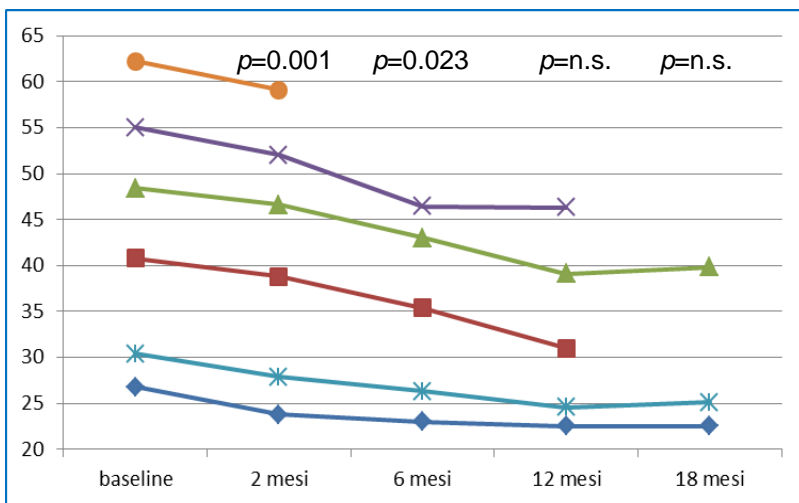


# Visceral adiposity index

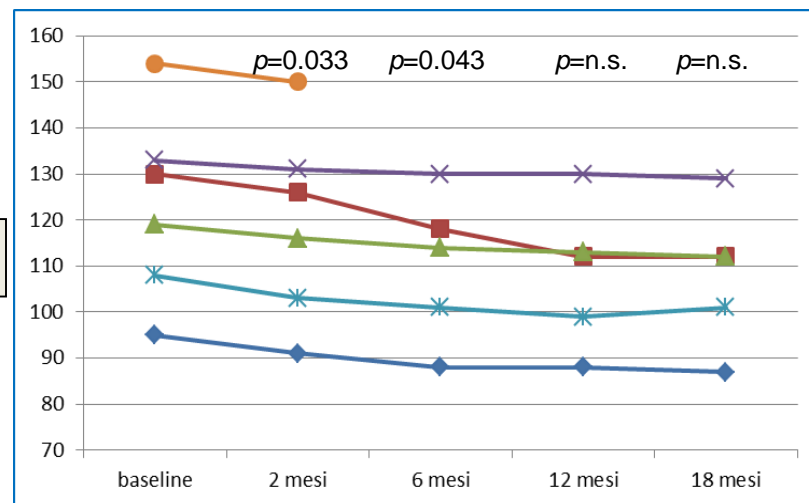
VAI



BMI



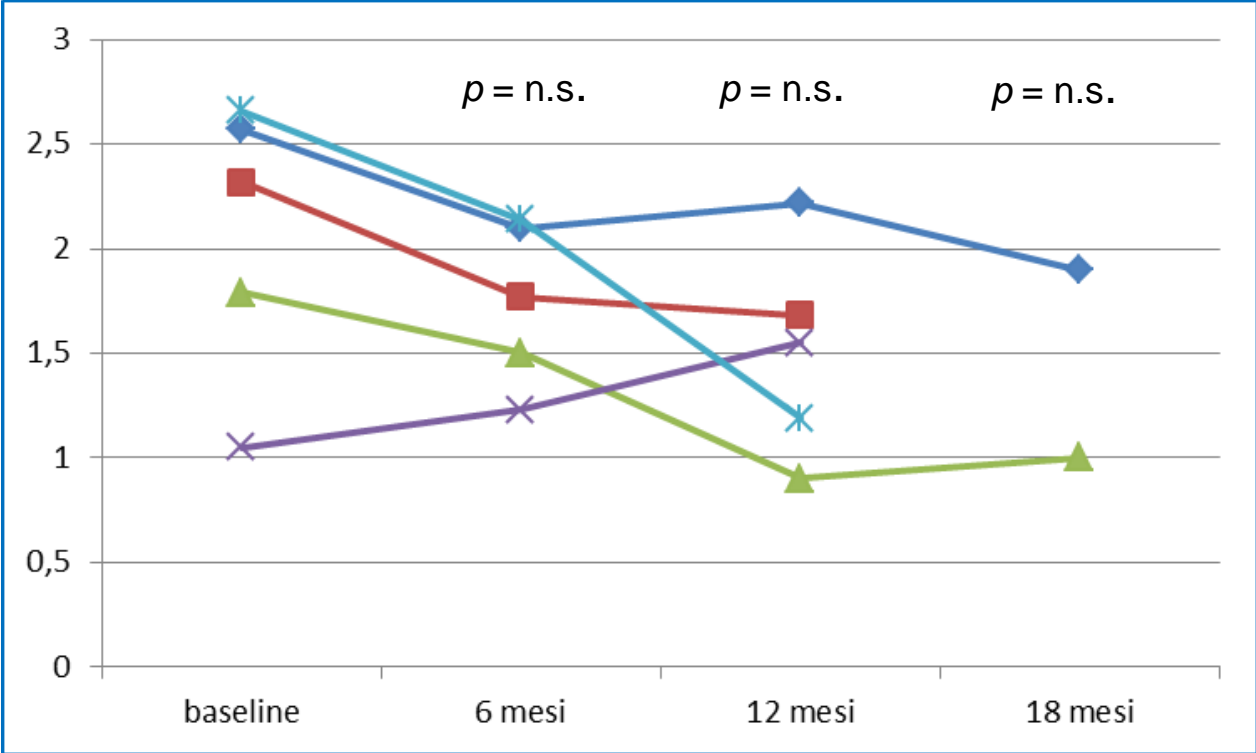
CV



Dati sulle adipocitochine ??

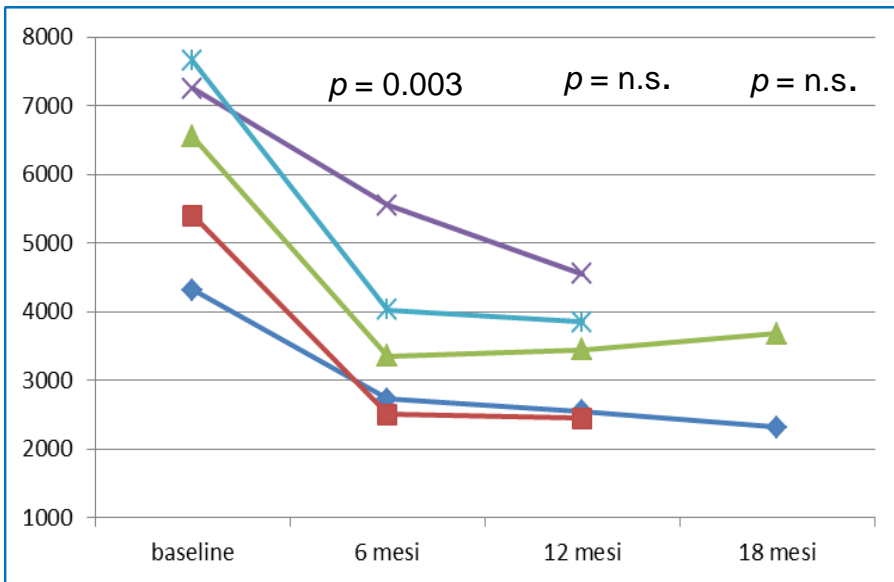
# Insulin sensitivity

M value (clamp)

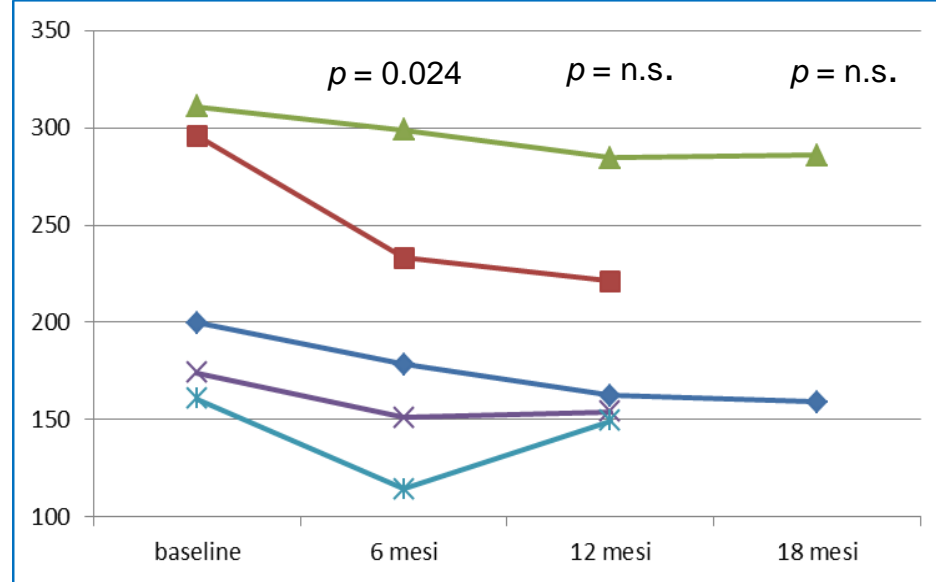


# Insulin secretion

## AUC – insulin (OGTT)



## AUC – Cpep (MMTT)



# Considerazioni

I benefici clinici maggiori (riduzione CV e BMI) si evidenziano nei primi **6 mesi di cura**, senza però alcuna variazione significativa del visceral adiposity index

Il 60% pazienti in terapia con pasireotide peggiora il compenso glicometabolico durante i primi **6 mesi di terapia**

L'insulino-secrezione (insulina – C-peptide) viene ridotta significativamente nei primi **6 mesi di terapia**, senza ulteriori alterazioni nei mesi successivi

L'insulino-sensibilità (M-value) non sembra subire peggioramenti significativi

Un adeguamento della terapia OHA si rende necessario solitamente intorno al **6° mese di terapia**, dopo il quale non sembrerebbe necessario altro adeguamento

La terapia OHA (metformina e/o liraglutide/sitagliptin) a dosi standard ha assicurato un buon controllo glicemico (target HbA1c < 6.5%) in 4/5 pz (80%)

## Caso clinico

### Daria, 19 aa

13 aa: PCOS (oligoamenorrea + irsutismo) + iperinsulinismo (picco 309 mU/ml).

13-14 aa: progressivo incremento ponderale (→ 86 Kg; BMI 35.8) + irsutismo.

14 anni: diagnosi di **microadenoma ACTH-secernente** → **adenomectomia** (ACTH +, Ki67 1-2%) → calo ponderale (71 Kg; BMI 29.5). ACTH 26 pg/ml, CL 8.8 ug/dl; RMN negativa. Migliorato iperinsulinismo (picco 76.3 mU/ml).

16 aa: incremento ponderale (83 Kg; BMI 34.5), oligomenorrea, irsutismo.

CL dopo Nugent 6.3 – 5.6 ug/dl

CLU 255 – 362 ug/die

ACTH 76; ACTH post-CRH 155 pg/ml

RMN negativa.

Rifiuta cateterismo.

Cabergolina 1 mg/wk → **lost of follow-up per 10 mesi**

# Dopo 10 mesi

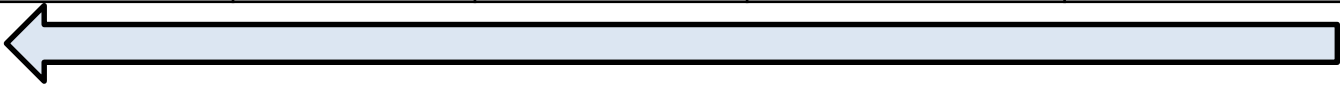

Peso 98 Kg; BMI 40.8 Kg/m<sup>2</sup>; CV 130 cm

Glicemia OGTT (mg/dl)	96-210-135
Insulinemia OGTT (mcUI/ml)	33-273-309
HbA1c (%)	6.0
Na/K (mEq/l)	138/4.75
AST/ALT (U/l)	25/71
DHEAS (mcg/dl)	114.7
Delta4androstenedione (ng/ml)	6.9
FSH/LH (mUI/ml)	6.9/8.1
17beta-estradiolo (pg/ml)	42
PRL (ng/ml)	10.1
GH (ng/ml)	0.3
IGF-1 (ng/ml)	154
TSH (mcUI/ml)	1.65
CLU (mcg/24h)	160-205-285
Cortisolo dopo DMZ 1 mg (mcg/dl)	3



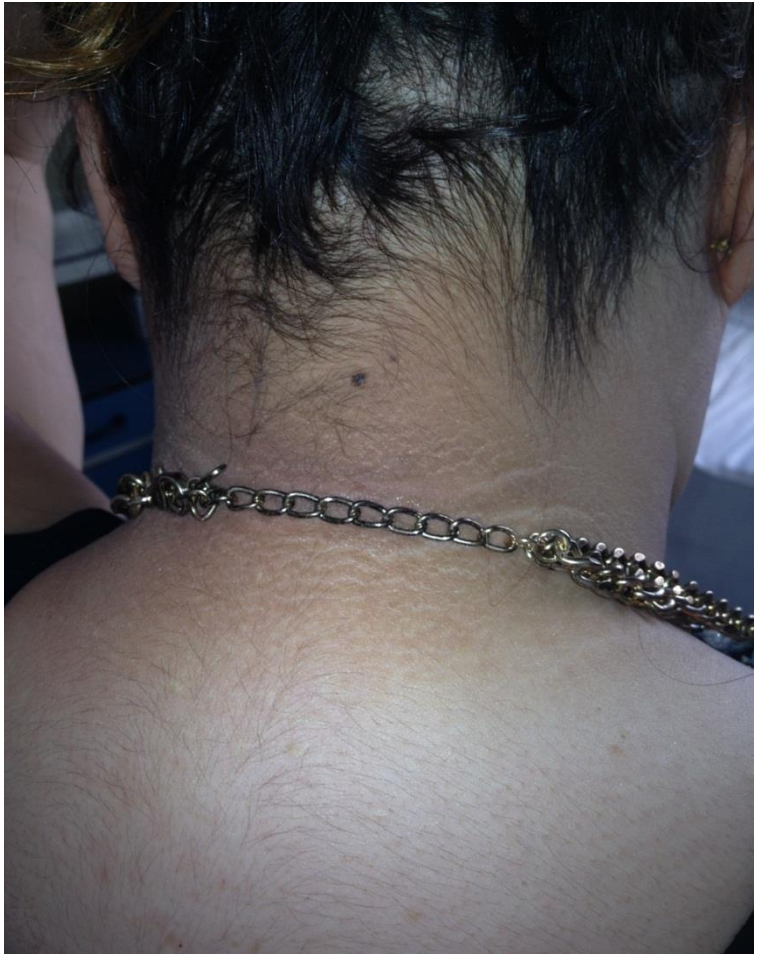
RMN ipofisi: apparente normalità

## Parametri clinici e biochimici

	Cabergolina (6 mesi)	Pasireotide (2 mesi)	Pasireotide (6 mesi)	Pasireotide (12 mesi)	Pasireotide (18 mesi)
Peso (kg)	98	94	85	75	69
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	40.8	39.1	35.4	31	28.7
CV (cm)	130	126	118	112	105
CLU (mcg/24h)	462	242.2	102.4	102	66
					
Glicemia	96	118	136	104	108
AUC-glicemia	14595	-	22450	21220	20430
HbA1c	6.0	6.2	7.1	6.4	6.7
					
M-value	2.32	-	1.77	1.68	1.65
AUC-C peptide	897.15	-	704.3	688.5	677.3



Baseline



12 mesi