



Congresso Regionale AMD/SID LAZIO
“Il diabete oggi: una malattia sempre più complessa”
Roma, 7 e 8 ottobre 2022

IL DIABETE NELLE ENDOCRINOPATIE

Tiziana Filardi

Dipartimento di Medicina Sperimentale

“Sapienza” Università di Roma

Policlinico Umberto I

UOS Complicanze del Diabete nell'Adulto

CONGRESSO REGIONALE AMD/SID LAZIO
"IL DIABETE OGGI: UNA MALATTIA SEMPRE PIÙ COMPLESSA"

ROMA, 7-8 OTTOBRE 2022

La dr.sa Tiziana Filardi dichiara di NON aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti da Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche

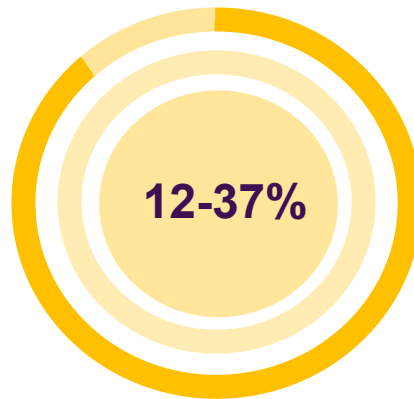
Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).

Endocrinopatie e Diabete Secondario

Acromegalia	• Insulino-resistenza
S. di Cushing	• Insulino-resistenza • ↓ secrezione di insulina
Feocromocitoma	• Insulino-resistenza • ↓ secrezione di insulina
Somatostatinoma	• ↓ secrezione di insulina
Aldosteronoma	• ↓ secrezione di insulina
Glucagonoma	• Azione iperglicemizzante diretta del glucagone
Ipertiroidismo	• ↑ della gluconeogenesi e dell'assorbimento di glucosio intestinale • Insulino-resistenza • ↑ clearance dell'insulina
Iperparatiroidismo	• ↑ del calcio libero intra-cellulare e ↓ del trasporto del glucosio insulino-mediato
Iperprolattinemia	• ↓ dei recettori periferici per l'insulina

Acromegalia e Diabete Secondario: Epidemiologia

PREVALENZA DI ALTERAZIONI DEL METABOLISMO GLUCIDICO



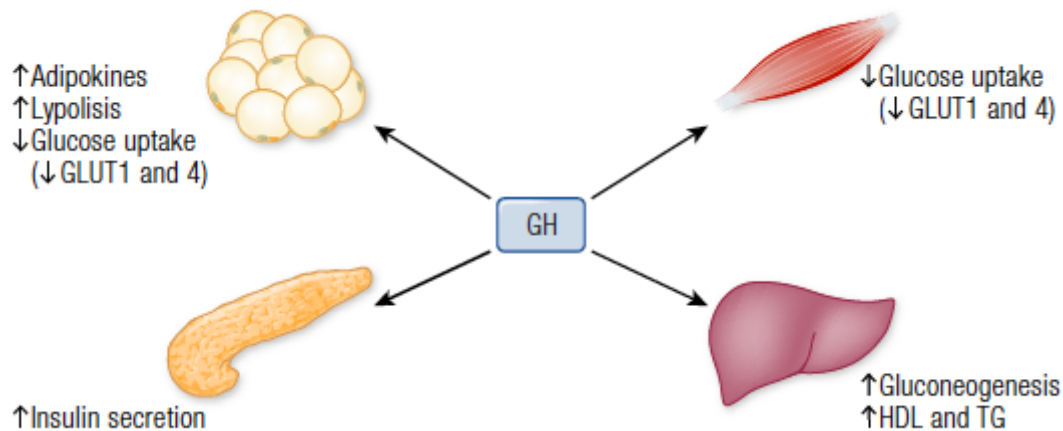
Diabete	16-56 %
IFG	7-22 %
IGT	6-45 %

FATTORI DI RISCHIO

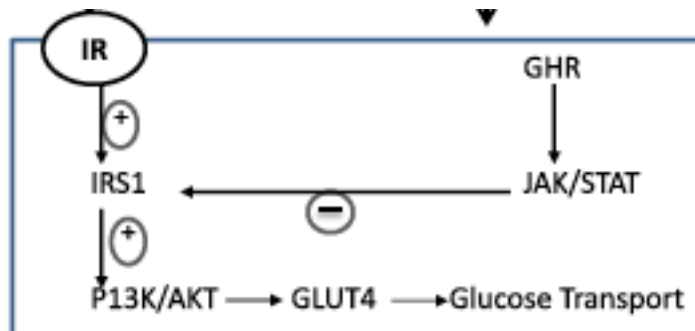
Durata di malattia
Gravità (livelli di GH)
Storia familiare di diabete
Ipertensione arteriosa
Età
BMI

Il DM è predittore di:
Grado di **attività di malattia**
Mortalità
Probabilità di ottenere il **controllo della malattia**

Acromegalia e Diabete: Fisiopatologia



↑ **Lipolisi** e ↑ **FFA**:
principale meccanismo
fisiopatologico di
sviluppo
di **insulino-resistenza**



Inibizione diretta del
signaling dell'insulina
nel tessuto adiposo e
nel muscolo

Acromegalia e Funzione Beta-cellulare



- Il GH aumenta la secrezione insulinica glucosio-stimolata sia *in vitro* che *in vivo*
- Fisiopatologia della disfunzione beta-cellulare: incremento compensatorio della funzione beta-cellulare secondario a IR, lipotossicità

EFFETTI DELLA TERAPIA DELL'ACROMEGALIA SUL CONTROLLO GLICEMICO

Effetto della Neurochirurgia sulle Alterazioni del Metabolismo Glucidico

Main analysis	No. of studies	No. of patients	Mean diff. 95% CI	P-value
FPG (mmol/L)	13	265	-0.57 (-0.82 to -0.31)	<0.001
HbA1c (%)	3	85	-0.28 (-0.42 to -0.14)	<0.001
Glucose load (mmol/L)	2	69	-1.10 (-1.66 to -0.53)	<0.001
FPI (mU/L)	10	140	-10.53 (-14.54 to -6.51)	<0.001
HOMA-IR	9	189	-1.98 (-3.24 to -0.72)	0.002
TGDs (mmol/L)	7	134	-0.28 (-0.36 to 0.20)	<0.001
TotalC (mmol/L)	5	112	0.42 (-1.04 to 1.89)	0.572
HDLC (mmol/L)	4	95	0.21 (0.14 to -0.28)	<0.001
LDLC (mmol/L)	3	79	-0.23 (-0.45 to -0.02)	0.030
BMI (kg/m ²)	7	125	0.06 (-0.46 to 0.57)	0.833
Weight (kg)	5	96	1.19 (-0.30 to 2.68)	0.116
WC (cm)	3	81	2.06 (-0.20 to 4.32)	0.074

Meta-analisi
N. 20 studi (RCT e osservazionali prospettici)

La neurochirurgia si associa a **riduzione significativa** di glicemia a digiuno, glicemia 2 ore dopo OGTT, HbA1c, HOMA-IR, insulinemia, trigliceridi, LDL-c e ad **aumento significativo** di HDL-c

Effetto degli Analoghi della Somatostatina (SSA) di I generazione sul Metabolismo Glucidico

First author and year of publication	Study design	Results
Giordano et al. (22)	Retrospective, comparative study 12 months follow-up of 231 patients: 151 treated with first-generation SSAs and 80 with surgery as first line therapy	Significant reduction of FPG, HbA1c and DM prevalence in controlled patients in both group Significant reduction in insulinogenic index only in controlled SSAs-treated patients.
Sagvand et al. (59)	Retrospective, comparative, longitudinal case-control study 24 acromegaly patients receiving lanreotide autogel treatment for at least 24 months compared with 39 surgically-cured patients	Mean HbA1c levels similar in both groups. Increased prevalence of DM only in the lanreotide group.
Colao et al. (57)	Open-Prospective study 12 months follow-up of 112 patients receiving primary lanreotide treatment	Glucose homeostasis correlates with the achievement of disease control.
Couture et al. (58)	Retrospective study 42 patients receiving primary lanreotide autogel treatment for a mean period of 23 months.	
Valea et al. (53)	Retrospective observational study 12-36 months follow-up of 22 patients treated with lanreotide	
Caron et al. (51)	Retrospective study 12 months follow-up of 25 patients treated with octreotide LAR.	Overall minor clinical impact on glucose metabolism.
Salvatori et al. (63)	Open-label, multicenter observational study. 24 months follow-up of 241 patients treated with lanreotide autogel.	
Mazziotti et al. (54)	Meta-analysis of 31 studies, performed from 1987 to 2008, on acromegaly patients treated with first-generation SSAs for at least 3 weeks	Only modest impairment of glucose response to OGTT
Cozzolino et al. (56)	Meta-analysis of 47 prospective interventional trials treating 1,297 acromegaly patients with first-generation SSAs for at least 6 months	Reduction of insulin levels, increase of after load glucose and of HbA1c levels, without affecting FPG
Mazziotti et al.(61)	Post-hoc analysis on 26 patients non-responders to conventional doses of first-generation SSAs and randomized to receive high doses or high frequency octreotide LAR for 6 months	No significant impairment of glucose metabolism with high doses or high frequency lanreotide therapy
Caron et al.(55)	Prospective multicenter open-label single-arm study (PRIMARYS study) 48-week follow-up of 64 patients receiving high doses lanreotide autogel treatment	
Caron et al.(62)	Extension of the PRIMARYS study Post-hoc metabolic profile analysis	
Giustina et al. (60)	Prospective, multicenter, randomized, open-label trial 30 patients partially responders to conventional doses of SSAs randomized to receive high doses or high frequency lanreotide autogel for 24 weeks	

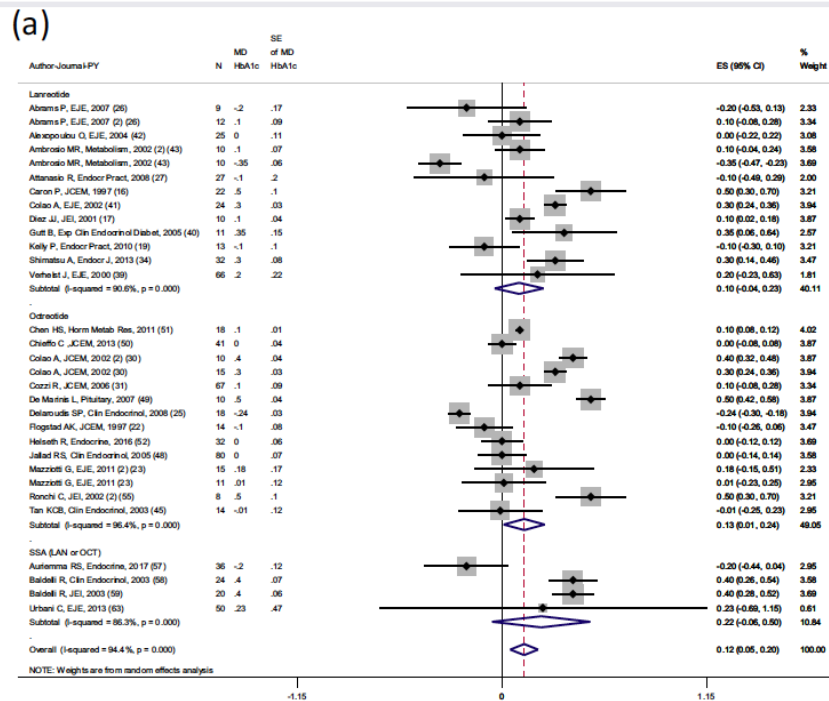
SSAs, somatostatin analogs; FPG, fasting plasma glucose; DM, diabetes mellitus; HbA1c, glycosylated hemoglobin; OGTT, oral glucose tolerance test.

- Diversi studi hanno osservato un **peggioramento del controllo glicemico** in corso di terapia con SSA di I generazione
- Octreotide e lanreotide riducono la secrezione pancreatica di insulina e di glucagone, ma la rilevanza clinica di tale effetto è controversa

Somatostatin Analogs and Glucose Metabolism in Acromegaly: A Meta-Analysis of Prospective Interventional Studies

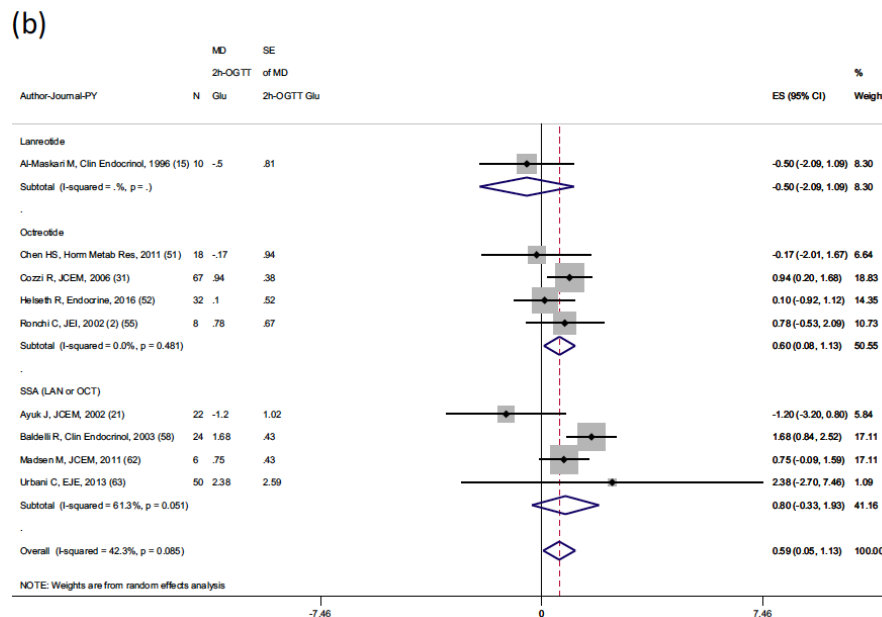
N=47 studies, n=1297 patients (n=631 F)
N=42 osservazionali prospettici, N=5 RCT
Trattamento: octreotide o lanreotide
FU minimo: 6 mesi

HbA1c



ES, 0.12%; CI, 0.00% to 0.25%; P = 0.000

Glicemia 2 ore dopo OGTT



ES, 0.59 mmol/L; CI, 0.05 to 1.13 mmol/L; P = 0.032

Il trattamento con **analoghi della somatostatina di I generazione** si associa ad **aumento significativo dell'HbA1c e della glicemia 2 ore dopo OGTT**

Pasireotide

- Affinità per **sstr1, sstr3 e sstr5**, rispettivamente, **30-, 5- e 40- volte maggiore**, e affinità per **sstr2 2.5-volte minore rispetto ad octreotide e lanreotide**
 - Efficacia superiore rispetto a SSA di prima generazione nei principali RCT
 - Principale indicazione: terapia medica di II linea (insuccesso della terapia con SSA di prima generazione) dopo inefficacia/controindicazione alla chirurgia
- 
- Le alfa-cellule esprimono principalmente sstr2
 - Le **beta-cellule** esprimono principalmente sstr2 e **sstr5**
 - **Pasireotide lega con alta affinità sstr5, sopprimendo la secrezione di insulina**, mentre ha un **effetto modesto sull'inibizione della secrezione di glucagone**
 - Pasireotide riduce la risposta incretinica

Henry RR et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Aug;98(8):3446-53

Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial

Multicentre, randomised, phase 3 trial, 24 weeks

N=198 patients with acromegaly

Treatment arms:

40 mg pasireotide LAR (n=65)

60 mg pasireotide LAR (n=65)

Continued octreotide LAR 30mg or lanreotide autogel 120mg (n=68)

Most common adverse events (>5% in any treatment group) in safety analysis set

	40 mg pasireotide (n=63)		60 mg pasireotide (n=62)		Active control (n=66)	
	All grades	Grade 3 or 4	All grades	Grade 3 or 4	All grades	Grade 3 or 4
Hyperglycaemia	21 (33%)	7 (11%)	19 (31%)	5 (8%)	9 (14%)	0
Diabetes	13 (21%)	0	16 (26%)	2 (3%)	5 (8%)	0
Diarrhoea	10 (16%)	0	12 (19%)	0	3 (5%)	1 (2%)
Cholelithiasis	6 (10%)	0	8 (13%)	0	9 (14%)	0
Headache	9 (14%)	0	2 (3%)	0	3 (5%)	0

Table 3: Hyperglycaemia-related adverse events according to baseline diabetic status in the safety analysis set

	40 mg pasireotide (n=63)	60 mg pasireotide (n=62)	Active control (n=66)
Diabetic	32/45 (71%)	26/37 (70%)	10/46 (22%)
Pre-diabetic	7/10 (70%)	6/12 (50%)	10/18 (56%)
Normal glucose tolerance	3/8 (38%)	6/13 (46%)	0/2

Relative difference
in the **incidence of hyperglycemia:**

Pasireotide-LAR 40 mg vs active control:
36.4% (95% CI 19.2 to 51.8)

Pasireotide-LAR 60 mg vs active control:
31.0% (95% CI 13.6 to 46.8)

Blood glucose concentrations should be **closely monitored** in patients treated with pasireotide and **antidiabetic treatment should be promptly initiated** if levels increase

Discontinuation rate: roughly **10%**

Antidiabetic medication initiation:

- **38%** in pasireotide-LAR 40 mg arm
- **39%** in pasireotide-LAR 60 mg arm
- **6%** in active control group arm

Most common drugs: metformin, insulin, glimepiride

Pegvisomant Improves Glucose Metabolism in Acromegaly: A Meta-Analysis of Prospective Interventional Studies

Meta-analysis of n=13 studies
(prospective intervention), n=550
subjects,
N=9 studies PEG
N=4 studies PEG plus SSAs

Effect of PEG monotherapy on Glucose Metabolism Outcomes

Main Analysis	No. of Patients	Mean Difference (95% CI)	P Value
FPG, mmol/L	347	−0.80 (−1.06 to −0.55)	0.000
HbA _{1c} , %	135	−0.43 (−0.56 to −0.31)	0.000
FPI, mU/L	363	−5.31 (−10.23 to −0.39)	0.034
2-h OGTT Glycemia, mmol/L	153	−2.75 (−5.91 to 0.41)	0.088
HOMA-I	61	−0.61 (−1.17 to −0.04)	0.034
TGDs, mmol/L	103	0.12 (−0.00 to 0.25)	0.051
Total-C, mmol/L	250	0.08 (−0.11 to 0.27)	0.410
HDL-C, mmol/L	84	0.07 (−0.00 to 0.15)	0.056
LDL-C, mmol/L	84	0.13 (−0.23 to 0.50)	0.479
BMI, kg/m ²	51	−0.06 (−0.45 to 0.33)	0.755

PEG significantly decreased FPG, HbA_{1c}, FPI and HOMA-I

Effects on FPG were not correlated to IGF-1 changes

Effect of PEG Combined With SSAs on Glucose Metabolism Outcomes

Main Analysis	No. of Patients	Mean Difference (95% CI)	P Value
FPG (mmol/L)	89	−0.09 (−0.58 to 0.40)	0.721
HbA _{1c} (%)	103	−0.12 (−0.24 to 0.00)	0.052
FPI (mU/L)	89	−3.63 (−4.11 to −3.14)	0.000
HOMA-I	77	−0.98 (−2.33 to 0.37)	0.154
HOMA-β (%)	77	−29.99 (−67.67 to 7.68)	0.119

The addition of PEG to SSAs mitigated the effects of SSAs on metabolism, producing an overall neutral effect

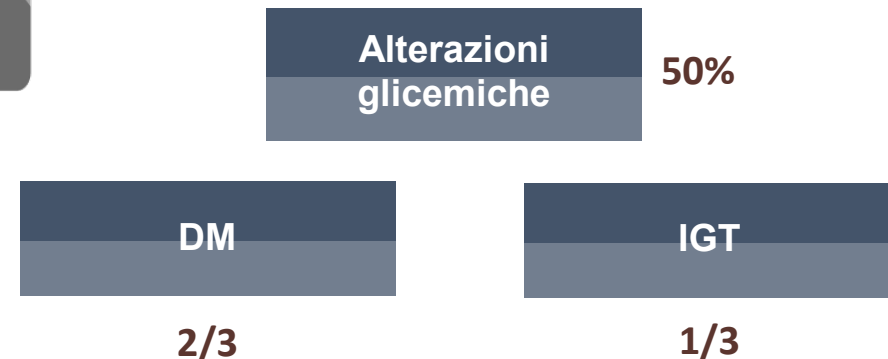
Iperglicemia e Sindrome di Cushing

- L'iperglicemia è una frequente complicanza della Sindrome di Cushing (CS)
- Il DM è un importante predittore di morbidità e mortalità nel paziente affetto da CS
- Principali fattori di rischio: storia familiare di DM, BMI elevato, età avanzata

Ipercortisolismo esogeno



Ipercortisolismo endogeno

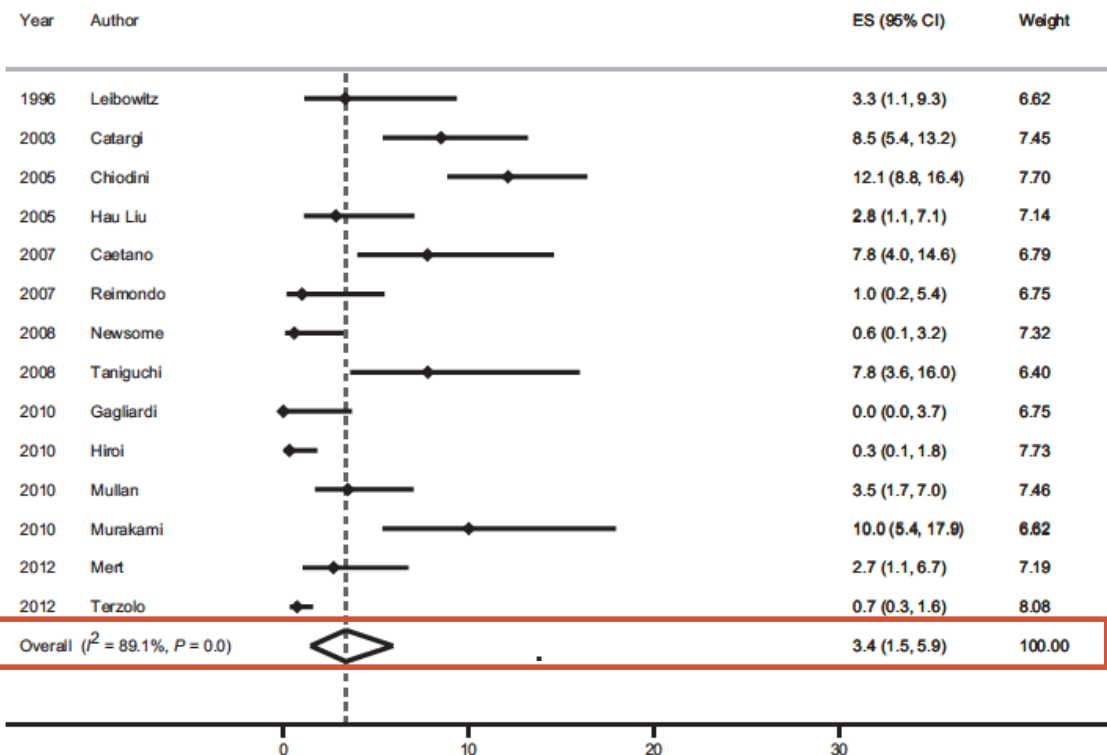


circa 60% dei pazienti con CS endogena e DM hanno valori di FPG nella norma

Prevalence of hypercortisolism in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis

Meta-analysis of n=14 studies
N=2827 T2D

Prevalence of hypercortisolism in type 2 diabetes (T2D)



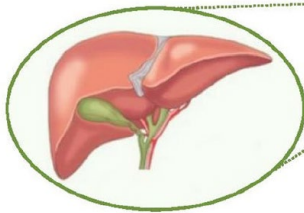
The pooled prevalence of hypercortisolism and CS was **3.4%** (95% CI: 1.5–5.9) and **1.4%** (95 CI: 0.4–2.9) respectively

Imaging in patients with hypercortisolism (n = 102) revealed adrenal tumors and pituitary tumors in 52 and 14% respectively

Endogenous hypercortisolism is a **relatively frequent finding in T2D**

Effetti dell'Ipercortisolismo sul Metabolismo Glucidico

Ipercortisolismo

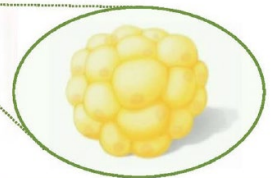


FEGATO

- ↑ Gluconeogenesi
- ↓ attività di IRS-1, PI3K, PKB
- ↓ Glicogenosintesi
- ↑ Glicogenolisi

TESSUTO ADIPOSO

- ↓ Attività di IRS-1, PI3K, PKB
- ↑ Lipolisi
- ↑ VAT
- Alterata secrezione di leptina e adiponectina

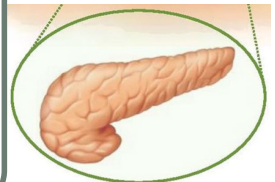


MUSCOLO

- ↓ attività di IRS-1, PI3K, PKB
- ↓ Glicogenosintesi
- ↑ Proteolisi
- ↑ Gluconeogenesi

PANCREAS

- ↓ funzione beta-cellulare
- ↓ effetto insulintropico di GLP-1



EFFETTI DELLA TERAPIA DELLA CS SUL CONTROLLO GLICEMICO



Factors predicting long-term comorbidities in patients with Cushing's syndrome in remission

Retrospective, cross-sectional study
 N=118 patients with CS in remission
 (52 pituitary, 58 adrenal, 8 ectopic)
 Median FU 7.9 years after the last surgery

Remission rates (%)

	Remission			
	All patients	Pituitary	Adrenal	Ectopic
Hypertension	36.4%	31.9%	34.6%	75.0%
Hyperlipidemia	22.6%	26.8%	17.4%	33.3%
Overweight	44.2%	41.2%	52.2%	0.0%
Obesity	44.1%	30.8%	56.3%	40.0%
Prediabetes	83.3%	100%	71.4%	100.0%
Diabetes mellitus	56.3%	63.2%	25.0%	80.0%
Metabolic syndrome	60.0%	66.7%	40.0%	85.7%
Depression	51.6%	60.0%	35.3%	100.0%
Osteoporosis	17.9%	26.7%	10.0%	0.0%

Pasireotide e CD

- **Elevata affinità per sstr5**, recettore espresso negli adenomi ACTH-secernenti
- Inibisce efficacemente la secrezione di ACTH a livello ipofisario
- Trattamento di pazienti adulti con CD per i quali l'intervento chirurgico non è indicato o si è rivelato inefficace
- **Più del 70%** dei pazienti affetti da CD trattati con pasireotide sviluppa **iperglicemia/DM** e il **5.6%** dei pazienti **interrompe il trattamento** a causa dell'iperglicemia

Steroid-target medical therapies and glucose metabolism

Reference	Drug	Effect on glucose metabolism	Type of study
<i>Castinetti et al. Eur J Endocrinol 2008</i>	Ketoconazole	Improvement	Retrospective
<i>Valassi E et al. Clin Endocrinol 2012</i>		Improvement	Retrospective
<i>Castinetti F et al. Endocrinol Metab 2014</i>		Improvement	Retrospective multicenter
<i>Verhelst JA et al. Clin Endocrinol (Oxf) 1991</i>	Metyrapone	Improvement	Retrospective
<i>Yoshida M et al. Endocrine 2012</i>		Improvement	Case report
<i>Omori N et al. Endocr J 2001</i>		Improvement	Case report
<i>Jeffcoate WJ et al. Br Med J 1977</i>		Improvement	Retrospective
<i>Castinetti F et al. Eur J Endocrinol 2009</i>	Mifepristone	Improvement	Retrospective multicenter
<i>Nieman LK et al. J Clin Endocrinol Metab 1985</i>		Improvement	Case report
<i>Chu JW et al. J Clin Endocrinol Metab 2001</i>		Improvement	Case report
<i>Cassier PA et al. Eur J Endocrinol 2008</i>		Improvement	Case report
<i>Fleseriu M et al. J Clin Endocrinol Metab 2012</i>		Improvement	Clinical trial

Terapia del Diabete in Pazienti con Acromegalia e CS

Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases (2016) 26, 85–102



Available online at www.sciencedirect.com

Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/nmcd

Italian Society for the Study of Diabetes (SID)/Italian Endocrinological Society (SIE) guidelines on the treatment of hyperglycemia in Cushing's syndrome and acromegaly[☆]

M.G. Baroni ^a, F. Giorgino ^b, V. Pezzino ^c, C. Scaroni ^d, A. Avogaro ^{e,*} on behalf of the Italian Society for the Study of Diabetes (SID) the Italian Endocrinological Society (SIE)

The choice of antidiabetic therapy in acromegalic patients

Summary of available evidence

The lack of studies addressing the effect of different anti-diabetes therapeutic strategies in acromegalic subjects with altered glucose homeostasis does not allow drawing any conclusion.

Options of anti-diabetes therapy in Cushing's disease/syndrome patients

Summary of available evidence

The lack of studies addressing the effect of different anti-diabetes agents in Cushing's syndrome/disease patients with altered glucose homeostasis does not allow to draw any conclusions on the optimum therapeutic strategy. Further studies are needed to clarify this aspect.

Terapia del DM in pazienti con Acromegalia e CS: vantaggi e svantaggi (1)

	Vantaggi	Svantaggi
Metformina	• Meccanismo d'azione (insulino-sensibilizzante) • Elevata efficacia • No ipoglicemia • Effetto neutro sul peso/potenziale modesta perdita di peso • Potenziale beneficio su ASCVD • Effetto neutro su HF • Somministrazione orale	• Lento inizio di azione • Effetti collaterali gastrointestinali • Più efficace ↓ glicemia a digiuno • Controindicata nella malattia renale cronica grave e in condizioni a rischio di ipossia
TZDs	• Meccanismo d'azione (insulino-sensibilizzante) • Elevata efficacia • No ipoglicemia • Potenziale beneficio su ASCVD (pioglitazone) • Somministrazione orale	• Lento inizio di azione • Più efficace ↓ glicemia a digiuno • Incremento ponderale • Ritenzione idrica (Incremento del rischio di HF) • Rischio di fratture
Sulfaniluree	• Rapido inizio di azione • Elevata efficacia	• Incremento ponderale • Rischio di ipoglicemia • Aumento della mortalità CV (?)
Glinidi	• Rapido inizio di azione • ↓ glicemia post-prandiale • Breve durata d'azione	• Incremento ponderale • Rischio di ipoglicemia

Terapia del DM in pazienti con Acromegalia e CS: vantaggi e svantaggi (2)

	Vantaggi	Svantaggi
GLP-1 RA	• Rapido inizio di azione • Elevata efficacia • ↓ glicemia post-prandiale • No ipoglicemia • ↓ peso corporeo • Beneficio su ASCVD (dulaglutide, liraglutide, semaglutide sc) o neutralità (exenatide LAR e lixisenatide)	• Effetti collaterali gastrointestinali • Somministrazione sc (eccetto semaglutide orale)
DPP4i	• Rapido inizio di azione • Efficace ↓ glicemia post-prandiale • No ipoglicemia • Effetto neutro sul peso • Neutralità su ASCVD e HF (eccetto saxagliptin) • Somministrazione orale	• Efficacia intermedia • Dolori articolari
SGLT2-i	• Rapido inizio di azione • Calo ponderale • No ipoglicemia • Beneficio su ASCVD (empa, cana) e HF (empa, cana, dapa, ertu)	• Rischio DKA • Rischio di fratture (cana) • Rischio infezioni GU • Rischio deplezione di volume e ipotensione • Rischio gangrena di Fournier

Pasireotide e Terapia del Diabete

Comparison of change in HbA1c

	Incretin-based therapy	Insulin
All patients	N = 38	N = 43
Mean, % (95% CI)	-0.12 (-0.36, 0.13)	0.26 (-0.01, 0.53)
Mean difference, % (95% CI)	-0.28 (-0.63, 0.08)	
Patients with acromegaly	N = 26	N = 30
Mean, % (95% CI)	-0.25 (-0.49, 0.00)	0.19 (-0.12, 0.49)
Mean difference, % (95% CI)	-0.36 (-0.74, 0.02)	
Patients with Cushing's disease	N = 12	N = 13
Mean, % (95% CI)	0.33 (-0.41, 1.07)	0.45 (-0.20, 1.09)
Mean difference, % (95% CI)	-0.01 (-0.96, 0.95)	

Multicenter, randomized, open-label,
Phase IV study
16-week
N=249: Acromegaly (n = 190)
or CD (n = 59)
on long-acting
or subcutaneous pasireotide
Diagnosis of DM

Adjusted mean change in HbA1c
between treatment arms:
- 0.28% (95% CI - 0.63, 0.08) in favor of
incretin-based therapy

N=81 randomized:

- N=38 incretin-based therapy ± metf
(n = 38 received sitagliptin, n = 28 subsequently switched to liraglutide; n = 12 received insulin as rescue therapy)

- N=43 insulin ± metf

N=168 Observational group

- 19 were receiving insulin at baseline
- 46 metformin/other OADs (OAD group)
- 103 did not require any antidiabetic medication (no OAD group)

Gestione dell'Iperglicemia in Pazienti in Terapia con Pasireotide

Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases (2016) 26, 85–102



Available online at www.sciencedirect.com

Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/nmcd

Italian Society for the Study of Diabetes (SID)/Italian Endocrinological Society (SIE) guidelines on the treatment of hyperglycemia in Cushing's syndrome and acromegaly[☆]

M.G. Baroni^a, F. Giorgino^b, V. Pezzino^c, C. Scaroni^d, A. Avogaro^{e,*} on behalf of the Italian Society for the Study of Diabetes (SID) the Italian Endocrinological Society (SIE)

Options of anti-diabetes therapy in Cushing's syndrome patients with pasireotide-induced hyperglycemia

Summary of available evidence

It is recommended that all patients with Cushing's disease undergoing pasireotide therapy are monitored for the development of IFG/IGT or manifest DM [149,150,160,177,178].

Class I, Level of evidence A.

In Cushing's disease patients developing hyperglycemia secondary to treatment with pasireotide, therapy should include appropriate lifestyle modifications (diet and exercise); metformin should be initiated as first-line therapy, unless contraindicated or not tolerated [72–74].

Class IIa, Level of evidence C.

In Cushing's disease patients with pasireotide-induced diabetes, if glycemic control is not achieved or maintained with metformin alone, combination therapy with an incretin-based treatment (a DPP4 I as a first attempt or, if not sufficient, a GLP-1 receptor agonist) is suggested. Finally, if blood glucose levels are still not controlled, insulin therapy may be required [72,177,178].

Class IIa, Level of evidence C.

Take Home Messages

- Il DM è una complicanza frequente dell'acromegalia e della CS
- La terapia con SSA di I generazione e con pasireotide può avere effetti negativi sul controllo glicometabolico
- In corso di trattamento con pasireotide è opportuno monitorare la glicemia e, se necessario, iniziare/modificare la terapia ipoglicemizzante
- In assenza di studi specifici, la scelta della terapia ipoglicemizzante nel paziente con DM secondario ad acromegalia e CS si basa sull'algoritmo terapeutico del diabete tipo 2



Terapia ipoglicemizzante nel diabete secondario a terapia con glucocorticoidi

TERAPIA PERSONALIZZATA

- Grado di iperglicemia
- Tipologia, dosaggio, schema, durata d'azione del glucocorticoide utilizzato
- Comorbidità
- Terapie concomitanti

Altri farmaci anti-iperglicemici

- Iperglicemia lieve/moderata
- Glucocorticoidi a breve o intermedia emivita

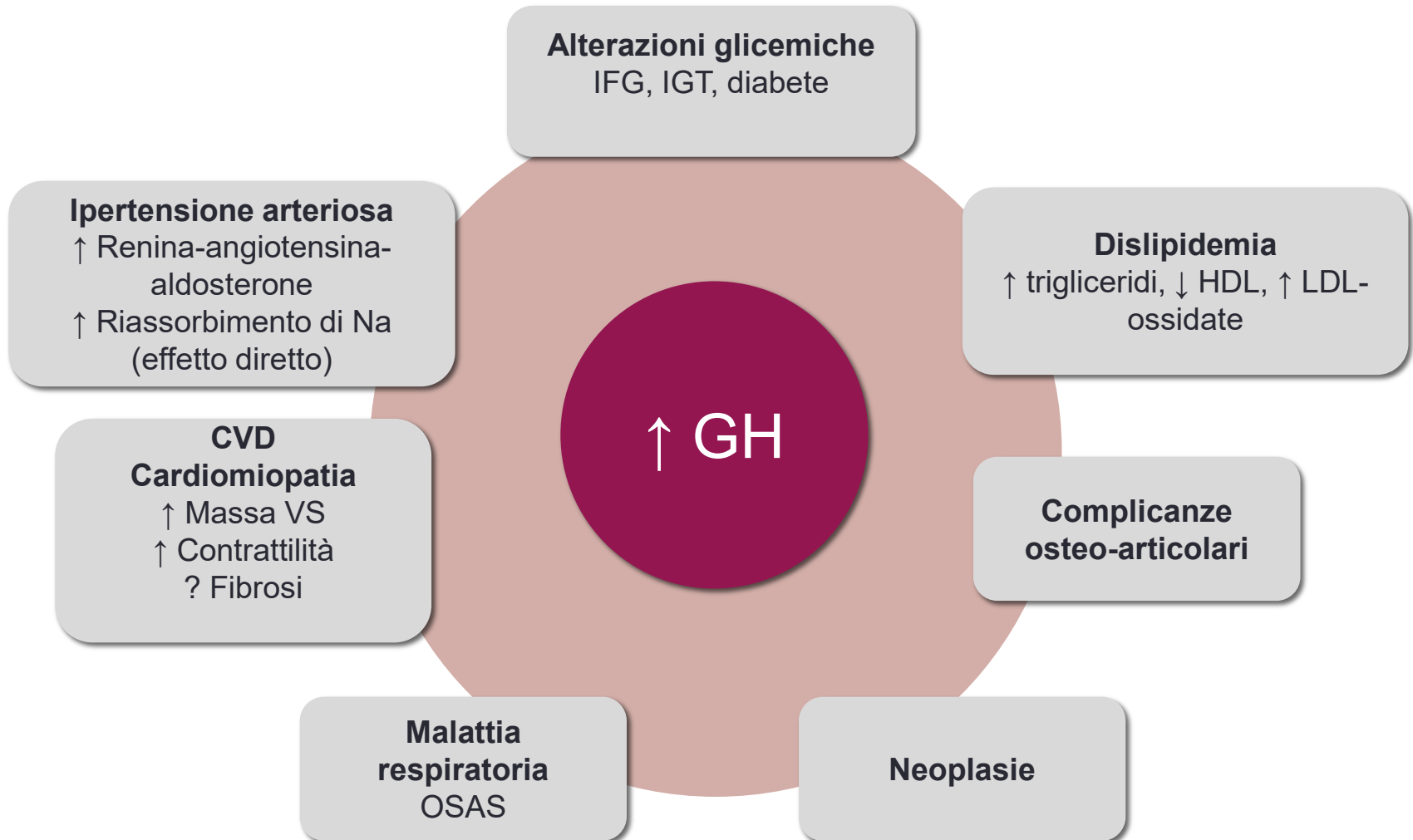
Farmaci anti-iperglicemici:
Elevata efficacia
Rapido inizio di azione
Efficacia sulla riduzione della
glicemia post-prandiale
Basso rischio di ipoglicemia

Terapia insulinica

- Iperglicemia grave e persistente
- Glucocorticoidi a lunga emivita o somministrazioni multiple giornaliere
- Dosaggi elevati di glucocorticoidi

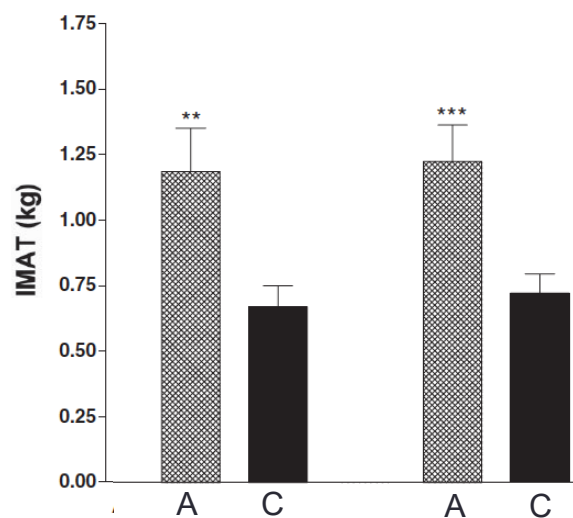
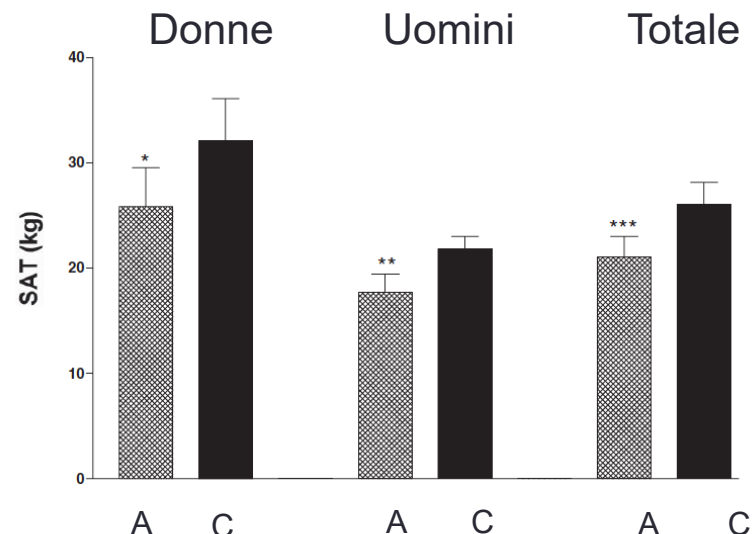
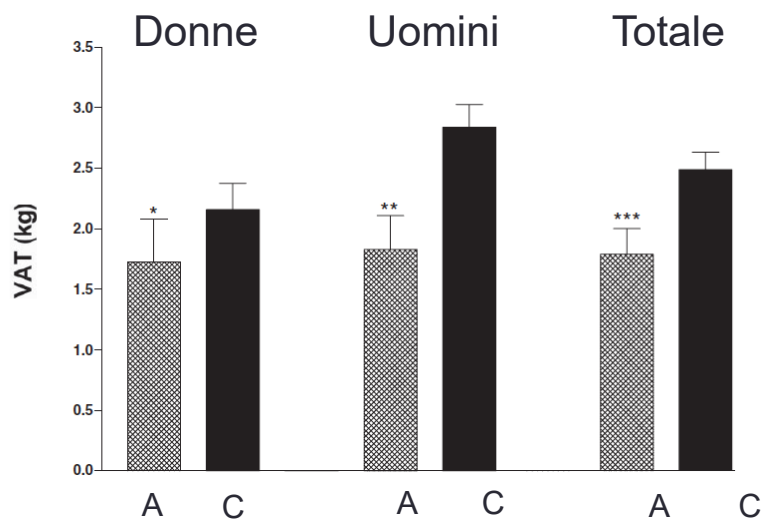
Metformina
GLP-1 RA
DPP4i

Complicanze sistemiche dell'acromegalia



Acromegalia e Composizione Corporea

Minore quantità di VAT e SAT in pazienti con acromegalia attiva (A), rispetto a controlli sani (C)



Aumento del tessuto adiposo intramuscolare (IMAT) in pazienti con acromegalia attiva (A), rispetto a controlli sani (C)

Dopamino-agonisti

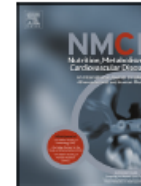
Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases (2016) 26, 85–102



Available online at www.sciencedirect.com

Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/nmcd



Italian Society for the Study of Diabetes (SID)/Italian Endocrinological Society (SIE) guidelines on the treatment of hyperglycemia in Cushing's syndrome and acromegaly[☆]



M.G. Baroni ^a, F. Giorgino ^b, V. Pezzino ^c, C. Scaroni ^d, A. Avogaro ^{e,*} on behalf of the Italian Society for the Study of Diabetes (SID) the Italian Endocrinological Society (SIE)

Summary of available evidence



Dopaminergic drugs are able to moderately improve glucose tolerance in acromegalic subjects

Class IIb, Level of evidence C.