

51^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ 2024

ΠΑΡΕΙΑΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΦΛΟΥΑΣΤΕΡΟΝΗΣ: ΜΙΑ ΝΕΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΙΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ CUSHING

Αριθμός αναρτημένης ανακοίνωσης : P4

Διονύσιος Ν. Βραχνής, MD, MSC, PhD







**Διονύσιος Βραχνής^{1,2}, Ζωή Ευσταθιάδου³, Δημήτριος Γ. Γουλής⁴, Εύα Κασσή⁵, Χριστίνα Λυμνιάτη⁶, Γεωργία Ντάλη⁷,
Μελπομένη Πέππα⁸, Κωνσταντίνος Σταυρινός⁹, Ανδρομάχη Βρυωνίδου¹⁰, Παρασκευή Ξεκούκη¹¹, Κωνσταντίνος
Στρατάκης^{12,13,14}**

¹Ιατρική Σχολή Αθηνών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, 11527, Ελλάδα, ² Γενική Κλινική Πειραιώς Ιπποκράτης Α.Ε, Πειραιάς, 18535, Ελλάδα, ³Ενδοκρινολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη, 546 42, Ελλάδα, ⁴Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής, Α Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, 564 29, Ελλάδα, ⁵Μονάδα Ενδοκρινολογίας-Σακχαρώδους Διαβήτη και Μεταβολικών Παθήσεων, Α Προπαιδευτική και Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Λαϊκό, Τμήμα Ιατρικής, Αθήνα, 11527, Ελλάδα, ⁶Τμήμα Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Σακχαρώδους Διαβήτη, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας Πειραιά Αγ. Παντελεήμων, Νικαία, 184 54, Ελλάδα, ⁷Ενδοκρινολογικό Τμήμα - Διαβητολογικό Κέντρο, Ευαγγελισμός Α.Ε, Αθήνα, 10676, Ελλάδα, ⁸Μονάδα Ενδοκρινολογίας και Μεταβολικών Παθήσεων Οστών- Β Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αττικόν, Χαϊδάρη, 12462, Ελλάδα, ⁹ Pharmassist Ltd, Οργανισμός Συμβάσεων Έρευνας, Νέα Ιωνία, 14235, Ελλάδα, ¹⁰Τμήμα Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού - Διαβητολογικό Κέντρο, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Κοργιαλένειο - Μπενάκειο Ελληνικός Ερυθρός Σταυρός, Αθήνα 115 26, Ελλάδα, ¹¹ Κλινική Ενδοκρινολογίας και Διαβήτη, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηράκλειου, Ηράκλειο, 715 00, Ελλάδα, ¹² Ιατρική Ακριβείας και Ανθρώπινη Γενετική, IMBB, FORTH, Ηράκλειο, Ελλάδα, ¹³ Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας και Ανάπτυξης του Παιδιού, Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας, Βηθέσδα, Μέριλαντ, ΗΠΑ, ¹⁴ Νοσοκομείο Ερρίκος Ντυνάν, Τμήμα Γενετικής, Αθήνα, 11526, Ελλάδα

Φλουαστερόνη : Τι είναι ?

- Η φλουαστερόνη είναι ένα δομικό ανάλογο της δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA)
- Διατηρεί όλες τις δράσεις της DHEA, εκτός των ανδρογονικών.
- Χημική ονομασία : 16- α -fluoro-5-androsten-17-one
- Συνώνυμη ονομασία : Ανάλογο DHEA 8354
- Μοριακό Βάρος : 289.41 g mol^{-1}

Μηχανισμός δράσης Φλουαστερόνης

Glucocorticoid Properties	Typical Anti-glucocorticoids	Fluasterone
Glucose 		
Weight 		
Cause Bone Loss	Protect Bone	Protect Bone
Decrease Inflammation	Increases Inflammation	Decrease Inflammation

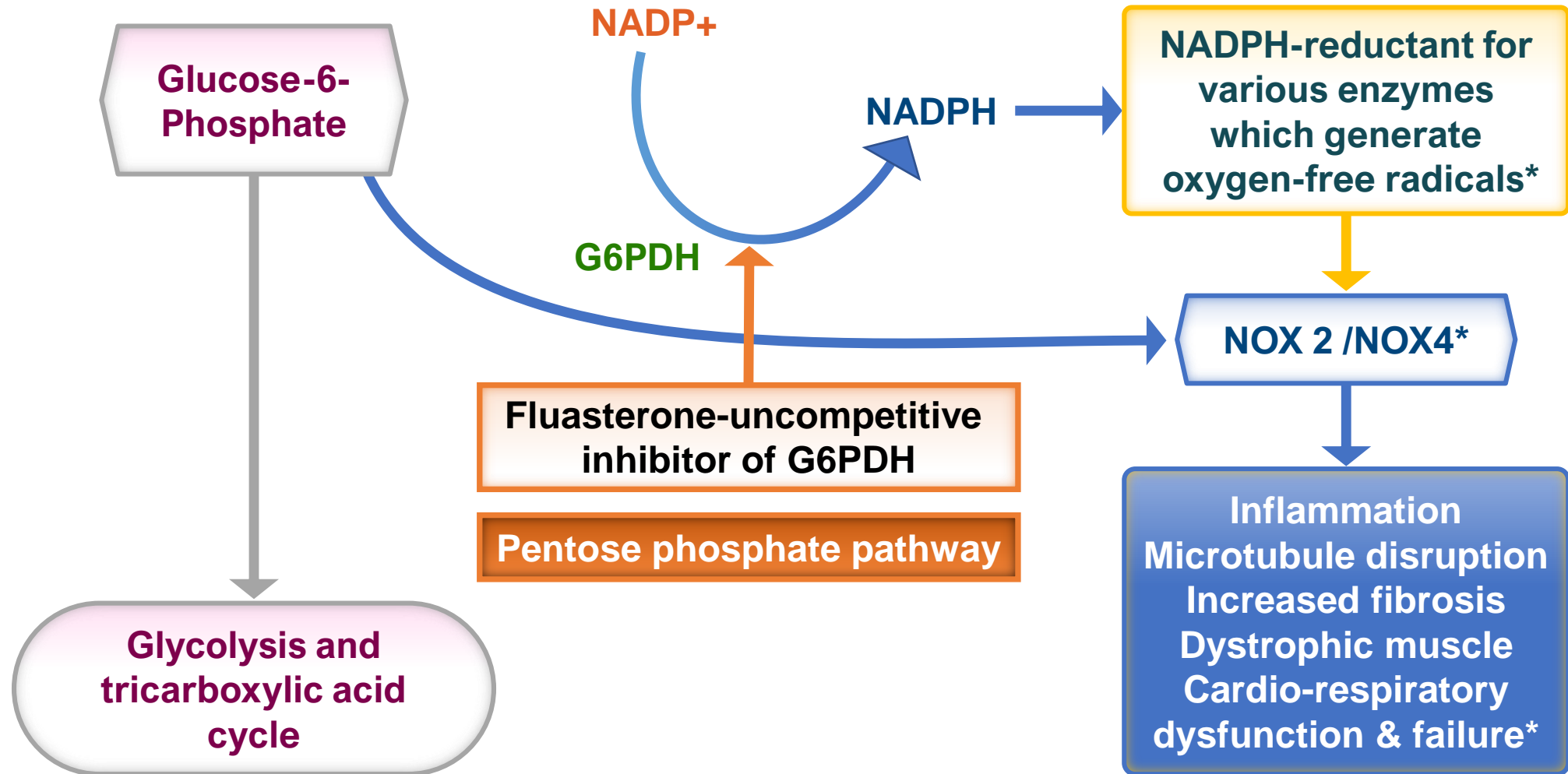
Μηχανισμός Δράσης Φλουαστερόνης: Αντιγλυκορτικοειδική δράση

- Προλαμβάνει την ίνωση του θύμου αδένου
- Η χορήγηση της φλουαστερόνης οδηγεί επίσης σε μειωμένες συγκεντρώσεις κορτιζόλης πλάσματος και γλυκόζης νηστείας
- Μπορεί να αναστείλει την μη αλκοολική λιπώδη διήθηση του ήπατος (NAFLD) και την μη αλκοολική στεάτωση (NAS)

Μηχανισμός Δράσης Φλουαστερόνης: Αντιφλεγμονώδης δράση

- Αναστέλλει το G6PD (glucose-6-phosphate dehydrogenase). Έτσι αναστέλλεται η παραγωγή των NOX 4 και NOX 2 τα οποία αποτελούν υπόστρωμα για δημιουργία ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS)
- Μείωση της φλεγμονής στο ενδοθήλιο, αλλά και σε αυτοάνοσες καταστάσεις όπως ψωρίαση και RA
- Η αναστολή του G6PD έχει συσχετιστεί με μείωση ποσοστών θανάτου από ΑΕΕ, καρδιαγγειακή νόσο καθώς και κίρρωση ήπατος

Downregulation of NOX 4 & 2 through G6PDH inhibition



Η αποτελεσματικότητα της φλουαστερόνης έχει αναδειχθεί σε πολλαπλές κλινικές μελέτες

Study Type	Design Summary	Results
Phase 1 – Safety and PK	12 patients; 1600mg oral daily, 2-week duration	At study start, 3 men and 1 women had TG levels greater than 200mg/dl; More than 50% reduction was seen
Phase 2 – RA Study Randomized, double blinded, placebo-controlled, safety & efficacy	20 patients, 1200mg oral daily, 12-week duration	Pronounced effects in obese patients with high TG levels 231 mg/dl to 135 mg/dl, p=0.013
Phase 2 – Lipid lowering Randomized, double blinded, placebo-controlled, crossover	11 patients, 1200mg oral daily, 4-week duration	Baseline TG level was 477 +/- 158, TG levels treated (-165 +/- 79) vs. placebo (-22.6 +/- 74) p=0.005
Phase 2 - Lipid lowering Randomized, double blinded, placebo controlled	24 patients, 20 and 80mg Buccal daily dose, 16-week duration	Significant lowering of fasting plasma triglycerides Baseline TG level was 584 +/- 82, TG levels treated (-187+/- 56) vs placebo (-15+/- 51) p= 0.0069

Η αποτελεσματικότητα της φλουαστερόνης έχει αναδειχθεί σε πολλαπλές κλινικές μελέτες...

..αλλά η φλουαστερόνη από του στόματος έχει υψηλό μεταβολισμό πρώτης διόδου, μην έχοντας υψηλή δραστηριότητα, σε αντίθεση με την παρειακή οδό.

Για αυτό προτείνουμε ...

Μια Διπλά-Τυφλή, Ελεγχόμενη με Εικονικό
Φάρμακο, Διασταυρούμενη Πιλοτική Μελέτη
της Αποτελεσματικότητας και της Ασφάλειας
του Δισκίου Παρειάς Φλουαστερόνης στον
Έλεγχο της Υπεργλυκαιμίας σε Ενήλικες με
Ενδογενές Σύνδρομο Cushing

Κάποια γενικά στοιχεία για την κλινική μελέτη

- n = 24
- 6-10 sites in Greece
- Συνολική διάρκεια 33 βδομάδες
- Ο πληθυσμός θα χωριστεί σε 6 υποομάδες 4 ατόμων . Οι πρώτες τρεις υποομάδες θα λάβουν παρειακή φλουαστερόνη 25,50 και 75 mg αντίστοιχα για 12 εβδομάδες και μετά από μια περίοδο τριών εβδομάδων εκπλυσης θα λάβουν placebo
- Σε κάθε επίσκεψη στο κέντρο (μεγάλη επίσκεψη) θα πραγματοποιείται δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη 75g (oGGT), σάρωση dexa, μέτρηση UFC 24ωρου
- Διενέργεια 2 MRI-PDFF & Fibro Scan

Treatment sequence	No. of subjects	Treatment Period 1	Treatment Period 2
A	4	Fluasterone 25 mg	Placebo
B	4	Fluasterone 50 mg	Placebo
C	4	Fluasterone 75 mg	Placebo
D	4	Placebo	Fluasterone 25 mg
E	4	Placebo	Fluasterone 50 mg
F	4	Placebo	Fluasterone 75 mg

Στόχοι κλινικής μελέτης

- Να αναδείξουμε την αποτελεσματικότητα της φλουαστερόνης σε άτομα με υπερκορτιζολαιμία και σακχαρώδη διαβήτη η διαταραχή ανοχή της γλυκόζης – Διαπίστωση της μείωσης γλυκαιμικού δείκτη μέσω μείωσης της καμπύλης AUC στην οGTT μετά τις 12 βδομάδες λήψης φλουαστερόνης(primary outcome)
- Η βελτίωση της οστικής πυκνότητας των ασθενών, η πτώση της HbA1c, η μείωση της ηπατικής στεάτωσης η της μη αλκοολικής λιπώδους διήθησης ήπατος και η βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών αποτελούν δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

Ενδεικτική Βιβλιογραφία

- Alexandraki K, Grossman A. The ectopic ACTH syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010; 11: 117-126.
- Asagharpour A, Cazanave SC, Pacana T, et al. A diet-induced animal model of non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular cancer. *J Hepatol* 2016; 65: 579-88.
- Bolland MJ, Holdaway IM, Berkeley JE, et al. Mortality and morbidity in Cushing's syndrome in New Zealand. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 2011; 75: 436-42.
- Bornstein SR, Uhlmann K, Haidan A, et al. Evidence for a novel peripheral action of leptin as a metabolic signal to the adrenal gland: leptin inhibits cortisol release directly. *Diabetes* 1997; 46: 1235-8.
- Castinetti F, Fassnacht M, Johanssen S, et al. Merits and pitfalls of mifepristone in Cushing's syndrome. *Europ J Endocrinol* 2009; 160: 1003-10.
- Coleman DL, Leiter EH, Schwizer RW. Therapeutic effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) in diabetic mice. *Diabetes* 1982; 31: 830-3.
- Danenberg HD, Alpert G, Lustig S, Ben-Nathan. Dehydroepiandrosterone protects mice from endotoxin toxicity and reduces tumor necrosis factor production. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2275-9.
- Dekkers OM, Horwath-Puho E, Jorgensen JO, et al. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 2277-84.
- Elhassen YS, Alahdab F, Prete A, et al. Natural history of adrenal incidentalomas with and without mild autonomous cortisol excess: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2019; 171: 107-16.
- Fernandez-Rodriguez E, Stewart PM, Cooper MS. The pituitary-adrenal axis and body composition. *Pituitary* 2009; 12: 105-15.
- Giordano C, Guarnotta V, Pivonello R, et al. Is diabetes in Cushing's syndrome only a consequence of hypercortisolism? *Eur J Endocrinol* 2014; 170: 311-9.
- Hamimi A, Sater ZA, McGlotten R, et al. The improvement in hepatic steatosis after Cushing's syndrome treatment is an early sign of metabolic recovery. *J Endocrine Soc (Supp 1)*, 2021 Abstract.
- Hawes AS, Rock CS, Keogh CV, et al. In vivo effects of the antigluco-corticoid RU486 on glucocorticoid and cytokine responses to *Escherichia coli* endotoxin. *Infect Immun* 1992; 60: 2641-7.
- Korlym prescribing information. KORLYM® (mifepristone) 300 mg Tablets. Revised 11/2019. Retrieved June 13, 2023, from http://www.korlym.com/hcp/wp-content/uploads/sites/2/2018/01/K-00017-NOV-2019_electronic-PI_r8_FINAL.pdf

Ενδεικτική Βιβλιογραφία

- Liu Y, Nakagawa Y, Wang Y, et al. Increased glucocorticoid receptor and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression in hepatocytes may contribute to the phenotype of type 2 diabetes in *db/db* mice. *Diabetes* 2005; 54:32-40.
- Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1526-40.
- Pashko LL, Schwartz AG. Antihyperglycemic effect of dehydroepiandrosterone analogue 16 α -fluoro-5-andreosten-17-one in diabetic mice. *Diabetes* 2003; 42: 1105-8.
- Pereira AM, Tiemensma J, Romijn JA. Neuropsychiatric disorders in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology* 2010; 92 (Supp 1): 65-70.
- Pivonello R et al. Cushing's syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2008; 37(1): 135-149.
- Rockall AG, Sohaib SA, Evans D, et al. Hepatic steatosis in Cushing's syndrome: a radiological assessment using computed tomography. *Euro J Endocrinol* 2003; 149: 543-8.

51^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ 2024

ΣΑΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ

Αριθμός αναρτημένης ανακοίνωσης : P4

Διονύσιος Ν. Βραχνής, MD, MSC, PhD