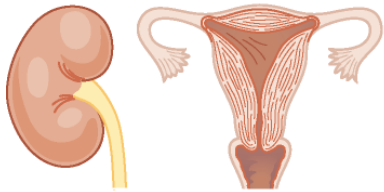
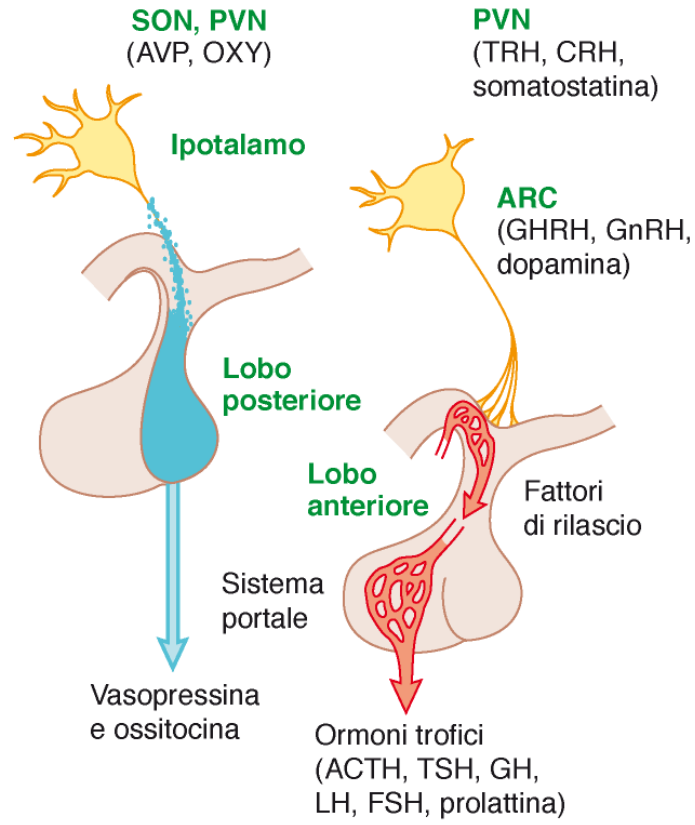


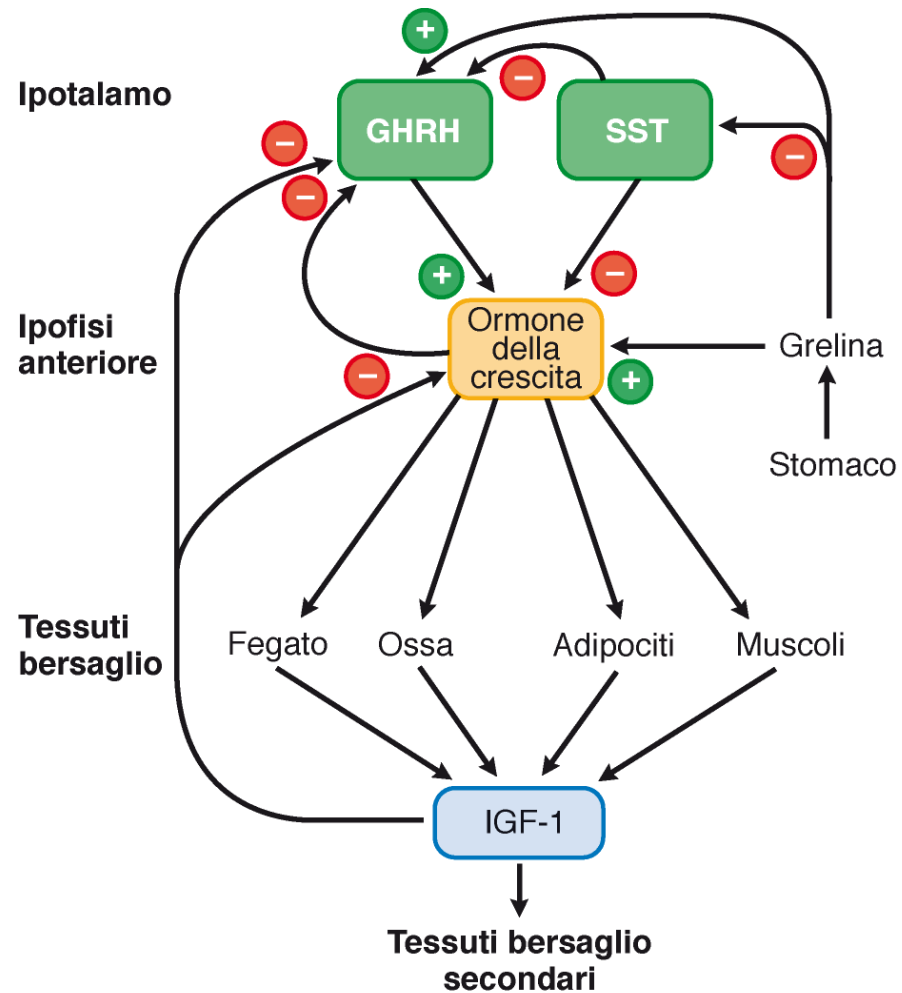
Ormoni ipotalamo ipofisari



Rene, utero, ghiandola mammaria

ipotalamo	ipofisi	bersaglio
GHRH	GH	IGF-1
SST	GH	-
DA (PIF)	prolattina	-
CRH	ACTH	cortisolo
TRH	TSH	Ormoni tiroidei
GnRH	FSH / LH	Ormoni steroidei

Multipli meccanismi di feedback regolano in modo fine i livelli di ormone bersaglio



Ormoni ipofisari

Gli ormoni ipofisari possono essere classificati in tre gruppi

Somatotropi

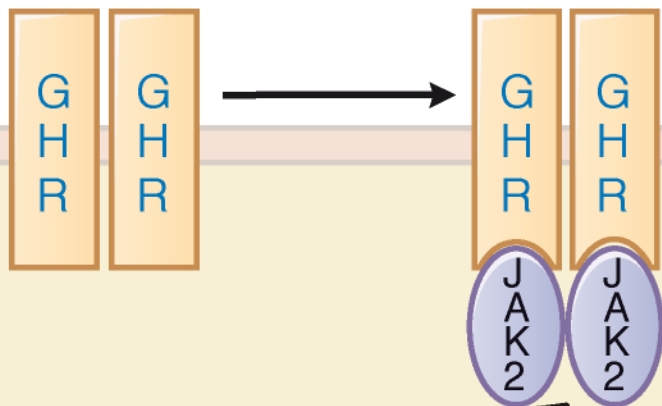
GH
prolattina
lattogeno placentare

Glicoproteici (eterodimeri subunita alpha comune e beta specifica)

LH
FSH
hGC
TSH

Derivati da POMC

ACTH
alpha MSH

AGH
GH

IRS-1

SHC

STAT5

PI3K

MAPK

Espressione genica
(per es., IGF-1)

Nucleo

Trasportatore
di glucosio**B**

GH

Pegvisomant

Vie di segnale
GH non attivate

GH

Azioni biologiche

Stimolazione crescita longitudinale dell'osso

Aumento densità minerale ossea

Diminuzione utilizzazione glucosio e aumento lipolisi



Sindromi da eccessiva produzione di GH sono

Giagantismo

Acromegalia



Sindromi da carenza di GH

Nanismo

Adulto: riduzione massa muscolare, diminuita densità ossea, aumento lipidi serici, aumento mortalità CV

Trattamento gigantismo/acromegalia

Chirurgia transfenoidale

Radioterapia

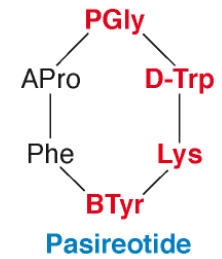
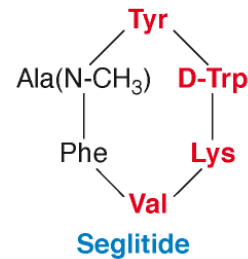
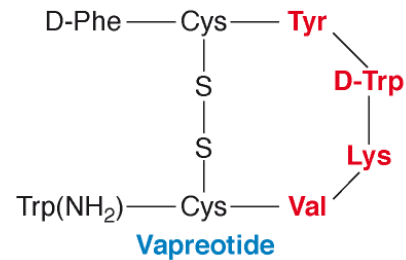
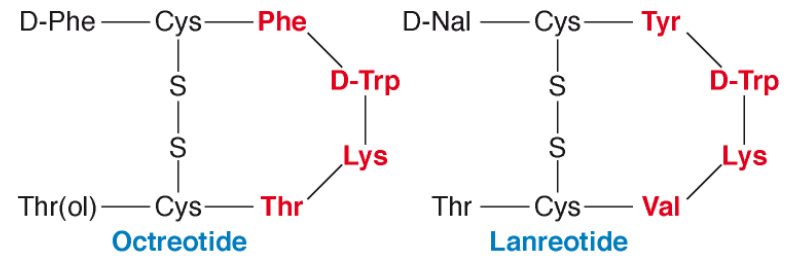
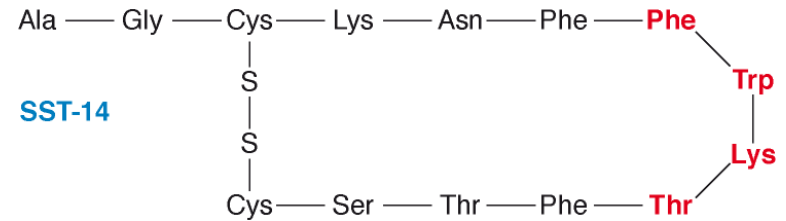
Farmacoterapia

analoghi SST

pegvisomant

Analoghi SST

I composti più utilizzati sono octreotide e Lanreotide. Esistono preparazioni a breve e a lunga durata. Con queste ultime si arriva a una iniezione ogni 4 settimane



Analoghi SST

Usi terapeutici

Gigantismo/actomegalia

Tumori carcinoidi metastatici

Adenomi secernenti TSH

Ocoteotide marcata con diversi radioisotopi viene utilizzata per la Diagnosi e o terapia di diversi tumori esprimenti recettori SST2

Eff avversi

Diarrea, nausea, dolore addominale (tolleranza)

Calcoli biliari

Controllare funzione tiroidea (SST inibisce TSH)

Ocoteotide marcata con diversi radioisotopi viene utilizzata per la diagnosi e o terapia di diversi tumori esprimenti recettori SST2

Antagonisti GH

Pegvisomant

- **Mechanism of action**
 - A protein of recombinant DNA origin covalently bound to polyethylene glycol (PEG) polymers
 - GH analogue that selectively binds GH receptors
 - Blocks the binding of endogenous GH
 - Leads to **decreased** serum concentrations of IGF-I and other GH-responsive proteins
- **Use**
 - Acromegaly (patients resistant to or unable to tolerate other therapies)
- **Adverse effects**
 - Pain
 - Abnormal liver function tests

Trattamento carenza GH

La terapia sostitutiva con GH e' una pratica consolidata nei bambini e sta guadagnando una piu ampia accettazione negli adulti carenti di GH.

Esistono ora diverse preparazioni di GH ricombinante umano

Iniezione sottocutanea una volta al giorno (solitamente alla sera)

Oltre che i bambini con deficit di GH vengono ora trattate anche diverse sindromi che si associano a ridotta crescita staturale (e.g. insuff renale cronica) o bassa statura idiopatica (< 2 SD)

GH

Effetti collaterali

Nel bambino

In genere ben tollerato

Posso comparire cefalea, nausea, alterazioni della vista, ipertensione endocranica.

Nell'adulto

Edema periferico, artralgie e mialgie.

Controindicazioni

Malattie acute gravi, chirurgia addominale, grossi traumi (aumento mortalità)

Neoplasie

Retinopatia proliferativa

IGF-1

IGF-1 ricombinante (mecasermina) viene somministrato per via sottocutanea

indicazioni

Ritardo di crescita dovuto a mutazioni del recettore GH

Effetti avversi

Ipoglicemia e lipoipertrofia (attivazione recettore insulinico)

Controindicazioni

Le medesime del GH

Ipotalamo

TRH

Dopamina

**Ipofisi
anteriore**

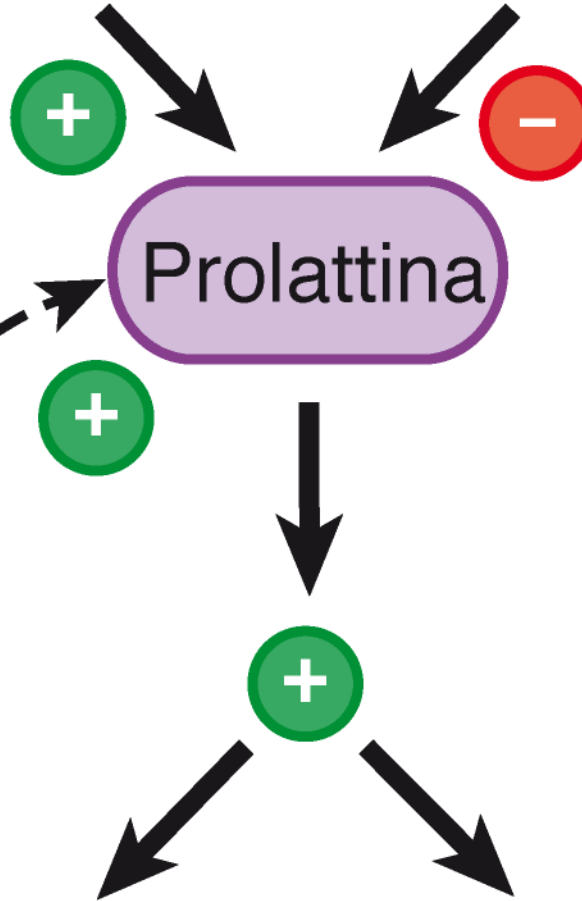
Prolattina

Suzione

**Tessuti
bersaglio**

Mammella

Altri
tessuti

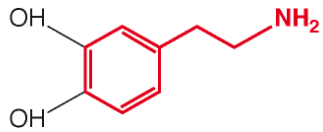


Trattamento eccesso prolattina

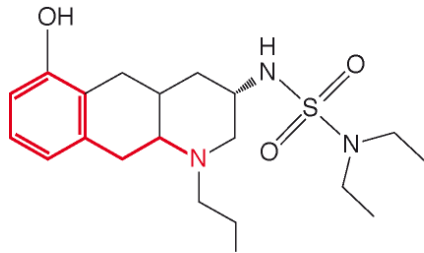
Le possibilità terapeutiche includono chirurgia, radioterapia e terapia farmacologica che si basa sull'utilizzo di agonisti del recettore D2 della dopamina. La terapia farmacologica è di gran lunga la prima scelta.

Gli agonisti D2 causano sia una riduzione dei livelli di prolattina sia delle dimensioni dell'adenoma. Con il tempo il prolattinoma può subire una riduzione di dimensioni tale che il farmaco può essere interrotto senza che sia una ricaduta della iperprolattinemia.

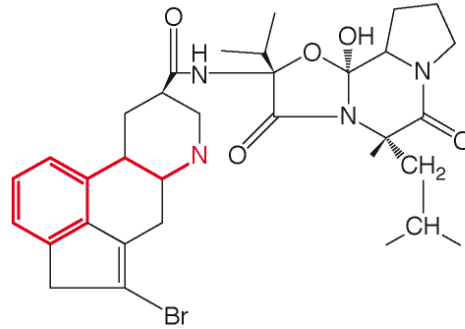
Agonisti dopaminergici



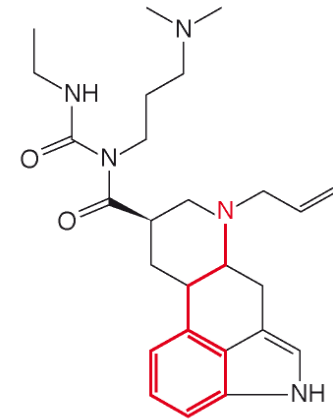
Dopamina



Quinagolide



Bromocriptina



Cabergolina

Bromocriptina

Alcaloide semisintetico dell'ergot

Biodisponibilità 7% dovuta a elevato effetto di primo passaggio

T_{1/2} relativamente basso (2-8h). Disponibile preparazione orale a lento rilascio.

Bromocriptina è efficace nel ridurre la prolattina nel 70-80% dei pazienti. Non causa però riduzione delle dimensioni del tumore.

Effetti collaterali

Nausea, vomito, cefalea.

Insonnia, incubi, allucinazioni, psicosi (iniziare la terapia con basse dosi)

A dosi più elevate la bromocriptina è utilizzata nel morbo di Parkinson

Cabergolina

Derivato dell'ergot a lunga durata di azione (T_{1/2} 60h)

Rispetto a bromocriptina presenta maggiore potenza e selettività D₂

Presenta elevato effetto di primo passaggio

Rappresenta oggi il farmaco di prima scelta per la iperprolattinemia

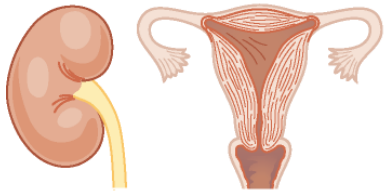
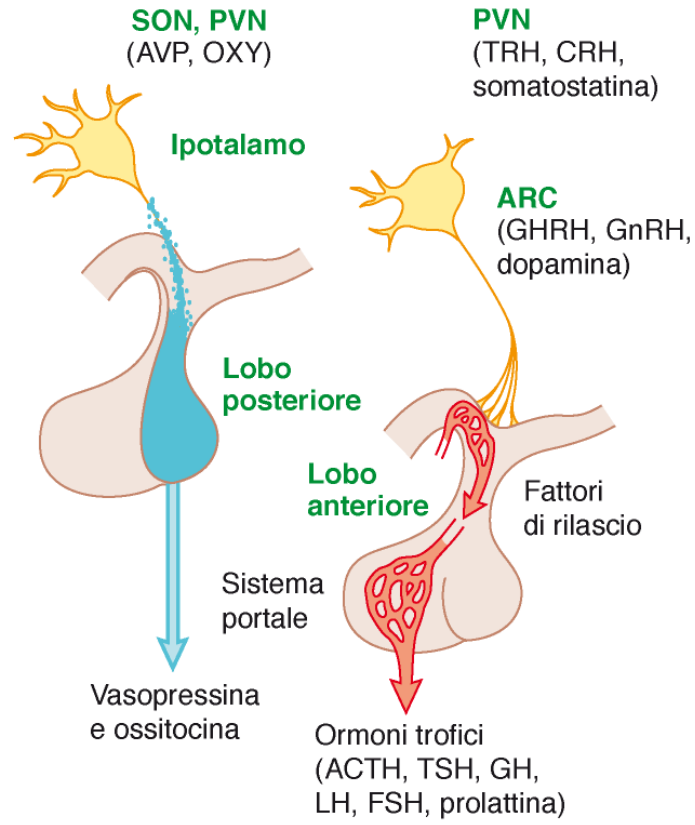
Dosi da 0.5 mg fino a 2 mg due volte alla settimana.

Cabergolina produce remissione in un significativo numero di pazienti da valutare nel tempo con RM.

Effetti collaterali

Molto meglio tollerata di bromocriptina.

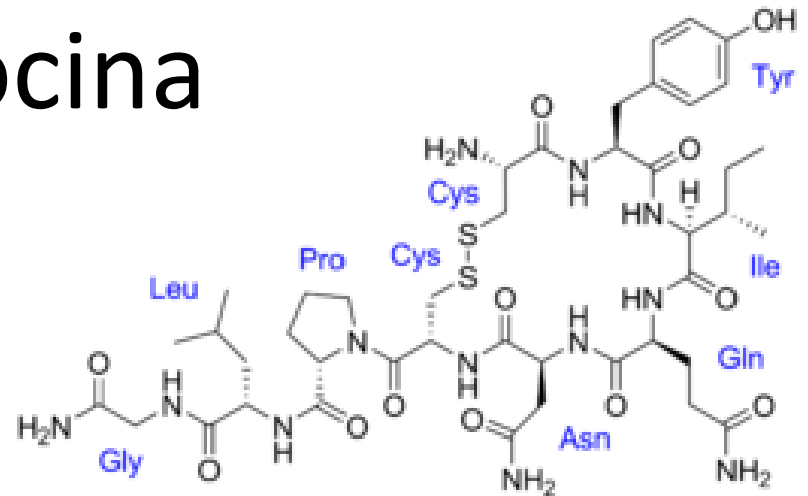
Si consiglia valutazione ecocardio per valvulopatie (agonista 5HT_{2B})



Rene, utero, ghiandola mammaria

ossitocina

Gli stimoli che aumentano la secrezione di ossitocina sono la dilatazione della cervice uterina e della vagina e la suzione del seno.



Ossitocina agisce tramite specifici recettori GPCR accoppiati a Gq sulle cellule della muscolatura liscia dell'utero. Inoltre ossitocina e' in grado di incrementare la produzione locale di prostaglandine che stimolano ulteriormente la contrazione uterina

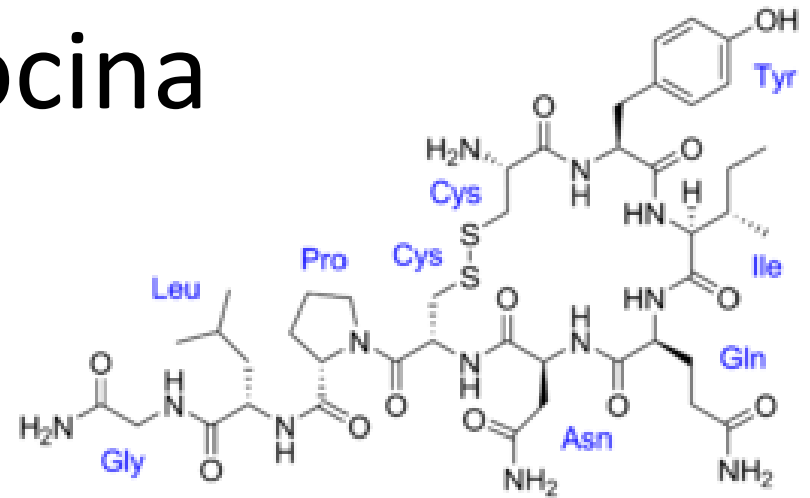
Effetti biologici

Cervello – controllo di stati emotivi (ansia, paura)

Mammella – effetto stimolante le cells mioepiteliali (lattazione)

Utero – stimolazione della frequenza e forza delle contrazioni uterine durante il travaglio.

ossitocina



Usi clinici

Induzione e stimolazione del travaglio

Trattamento delle emorragie post partum

Vasopressina

ADH viene rilasciata dall'ipofisi posteriore in risposta a
aumento osmolarita' plasmatica
ipovolemia/ipotensione

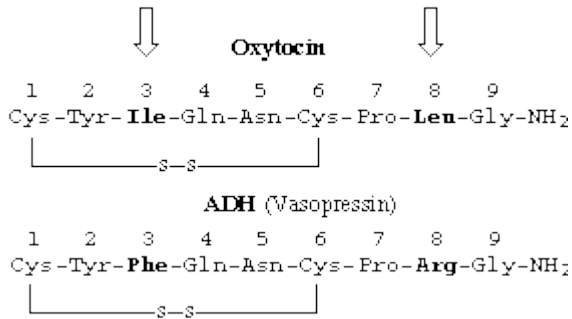
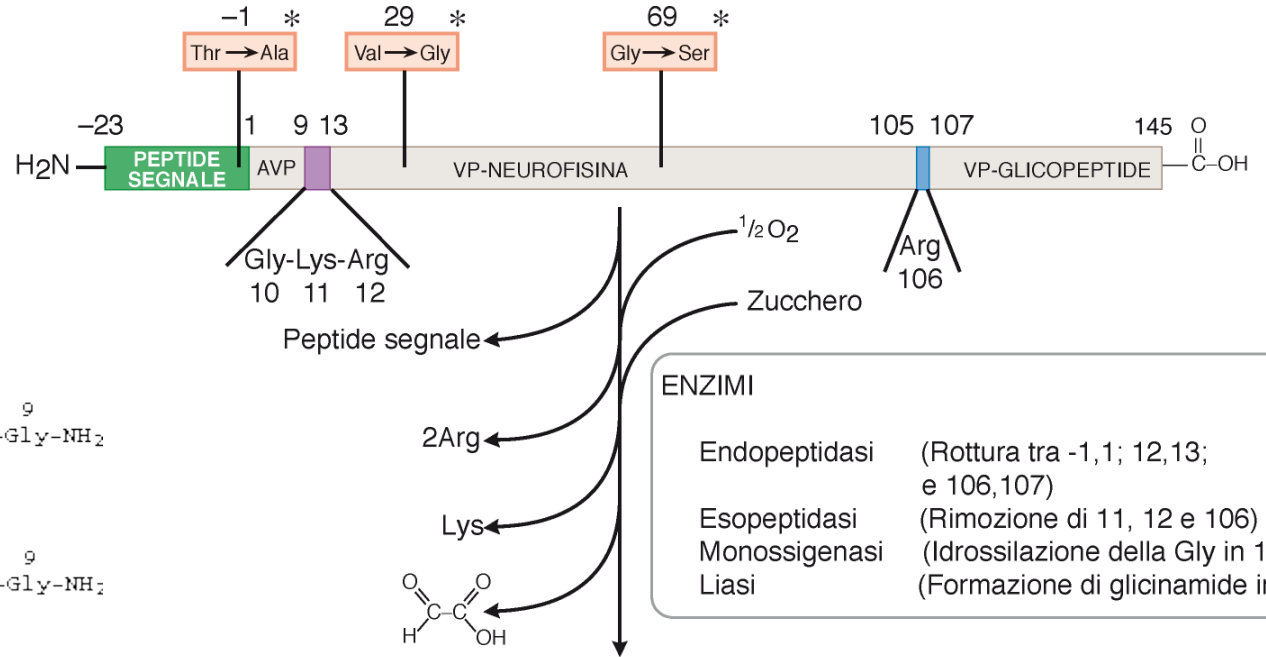
ADH svolge la sua azione sul rene a livello del dotto collettore

ADH e' un potente agente vasopressorio (vasopressina)

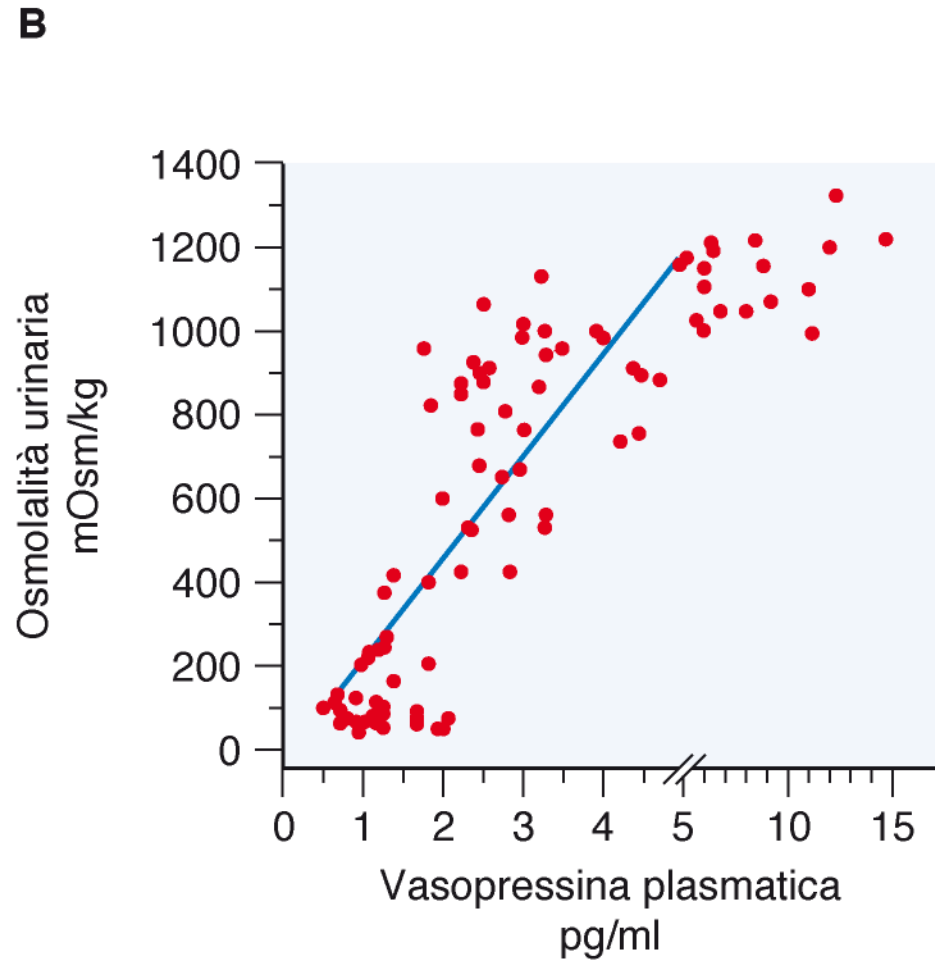
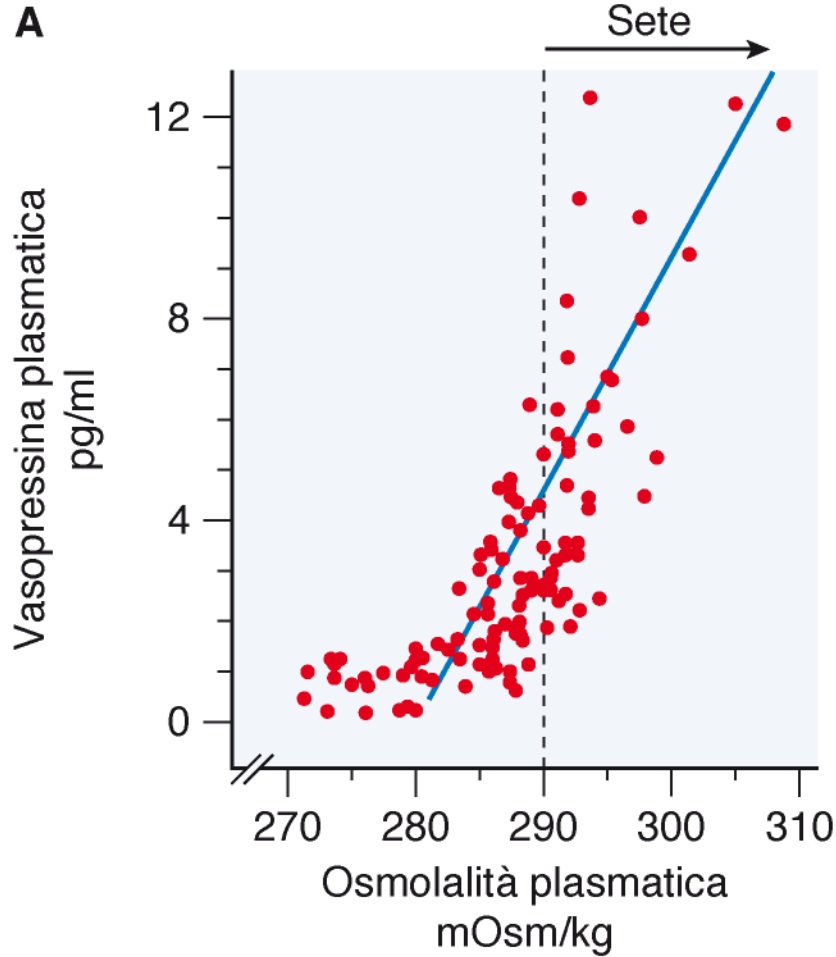
Inoltre ADH stimola la secrezione di ACTH, promuove il
rilascio di fattori della coagulazione da parte dell'endotelio e
favorisce la aggregazione piastinica

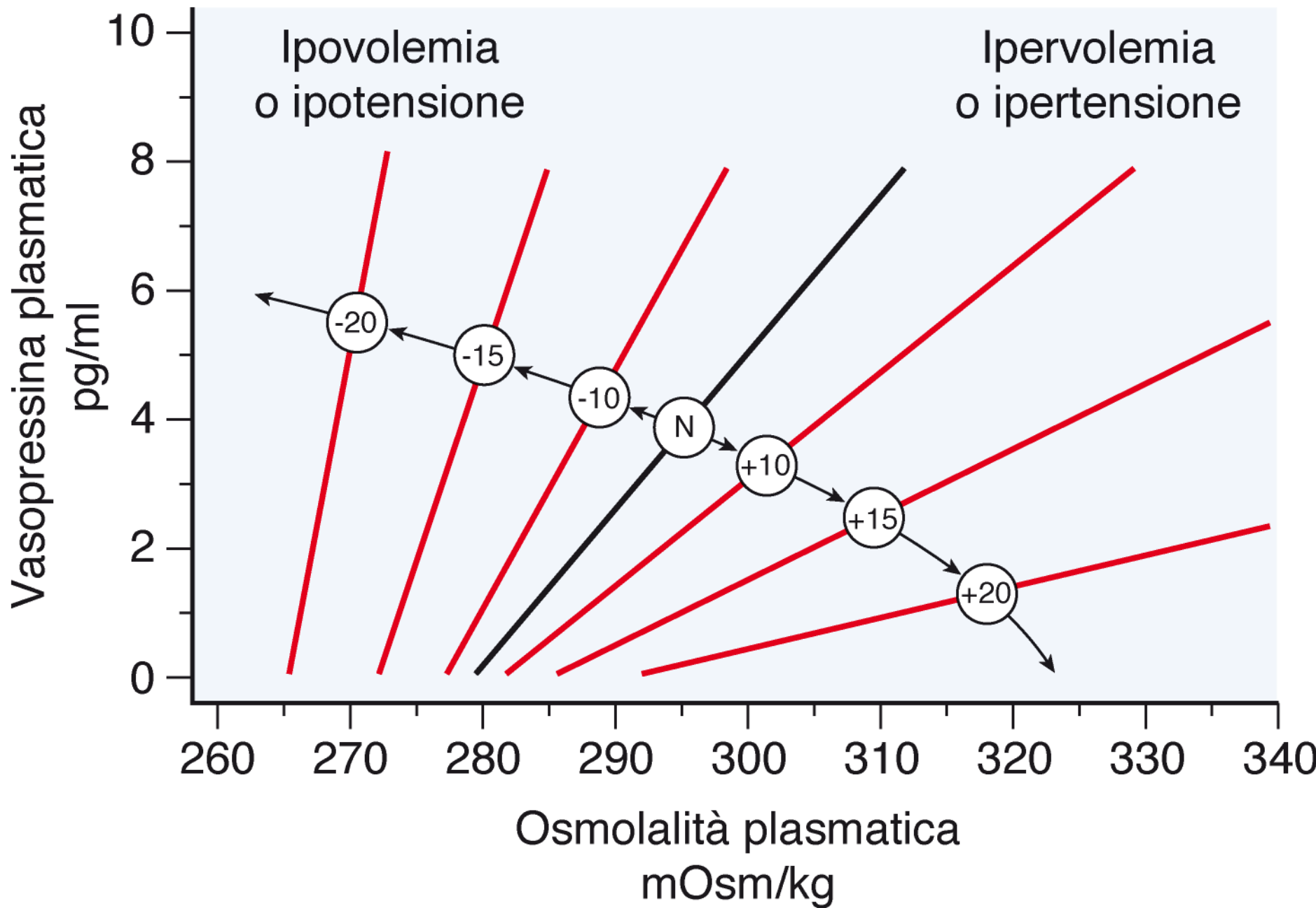
sintesi

PRE-PRO-ORMONE AVP (UMANO)

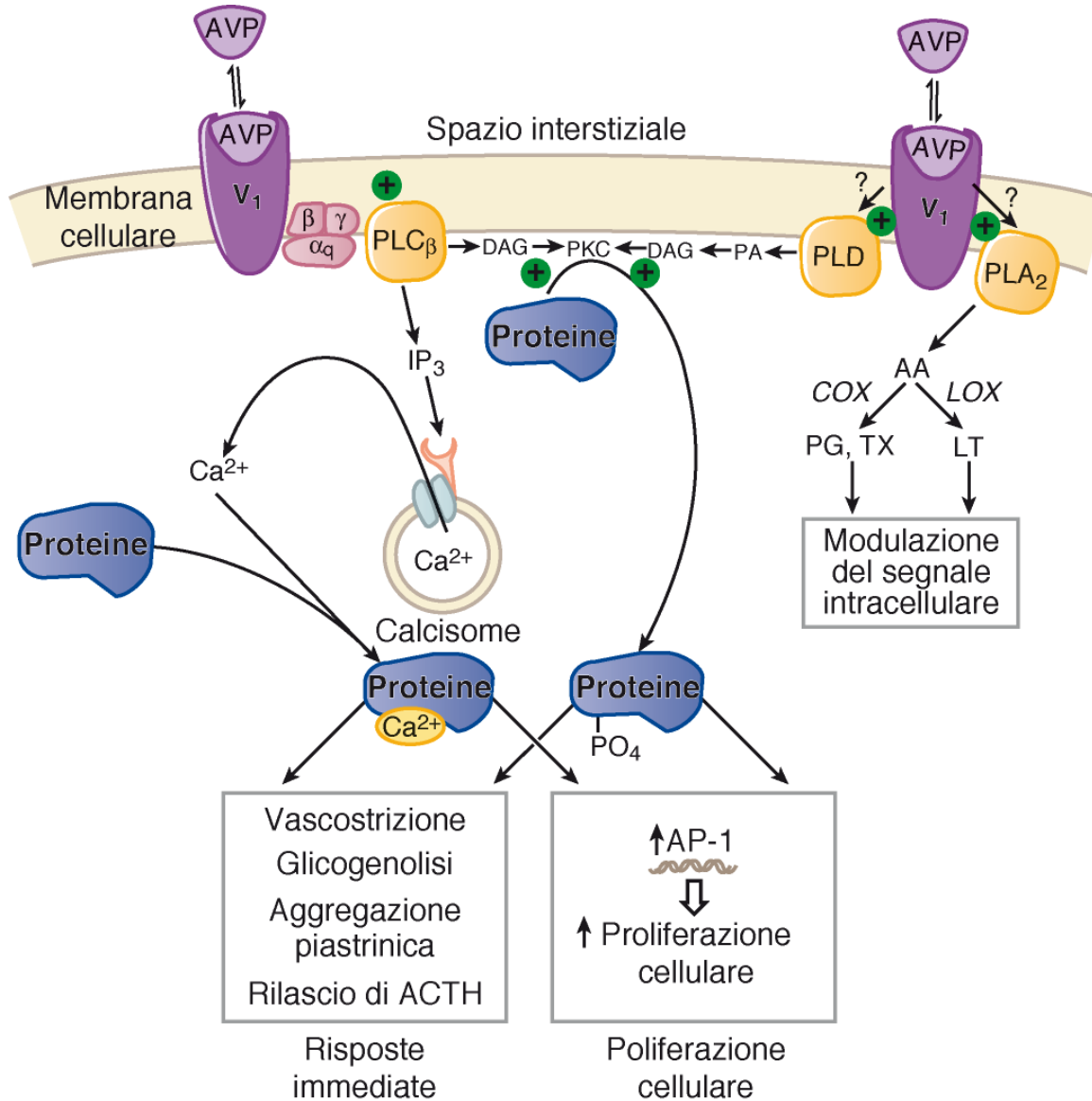


Regolazione secrezione

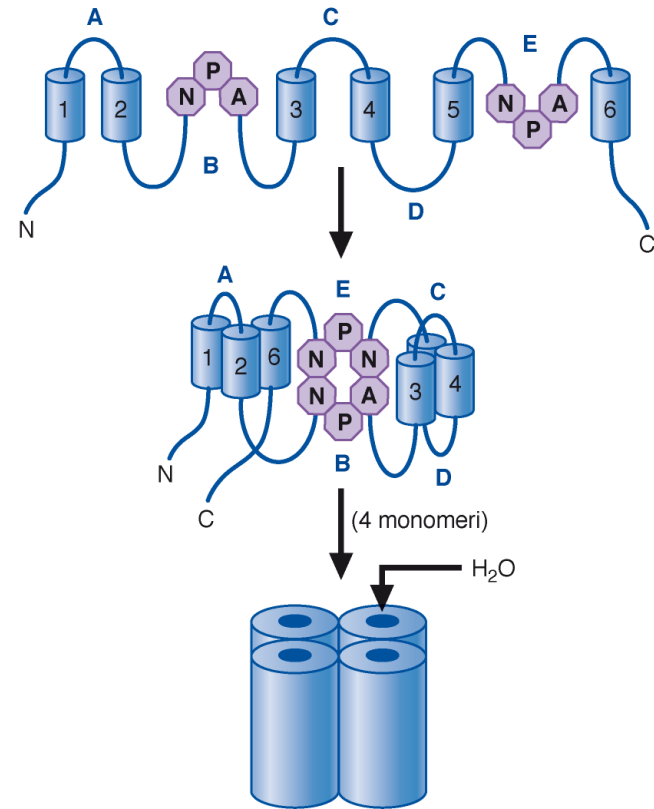
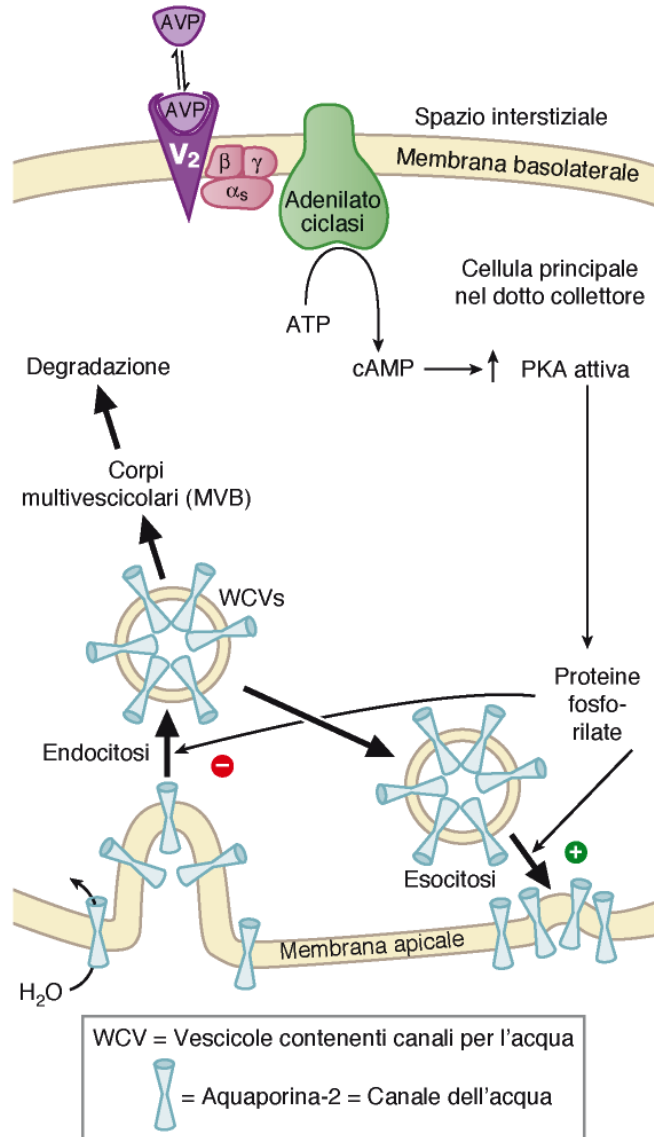




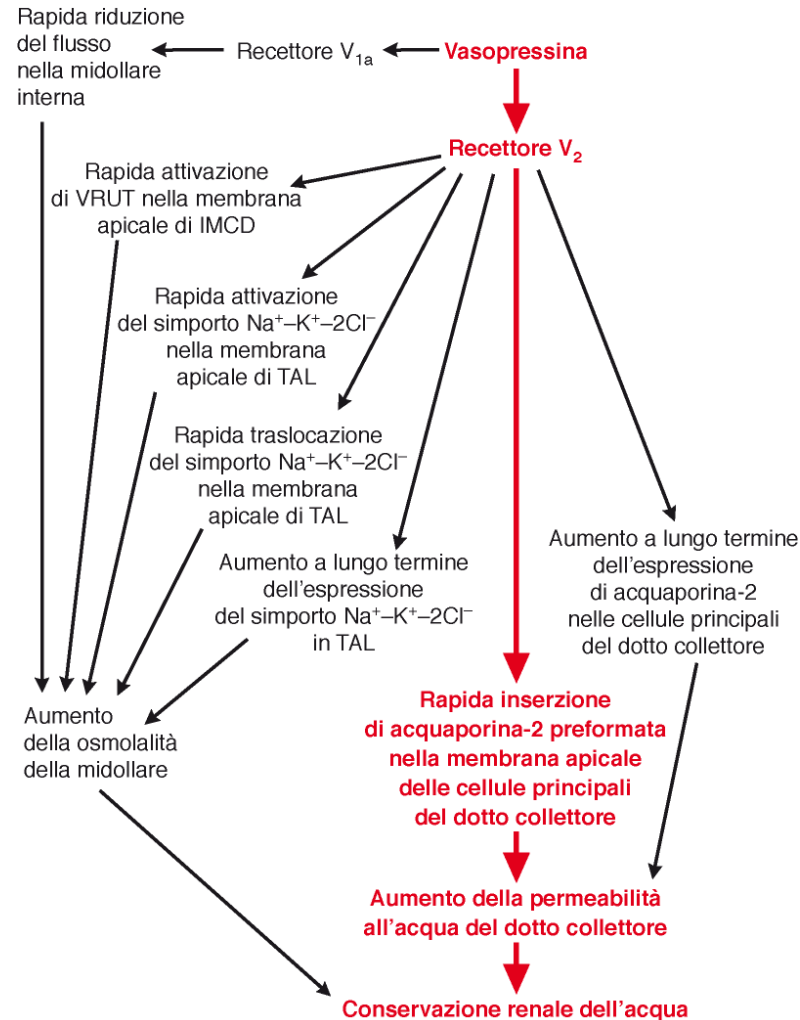
Recettore V1



Recettore V2



Meccanismi azione renale ADH



Alterazioni sistema ADH

Diabete insipido (DI)

Condizione dovuta a insuff secrezione di ADH. Può avere origine ipofisaria (DI centrale) o renale (DI nefrogeno)

I pz producono grandi volumi (3 – 15 l) di urine molto diluite (< 200) e manifestano polidipsia

Il DI centrale viene trattato con desmopressina (agonista V2)

Il DI nefrogeno viene trattato con tiazidici (meccanismo farmacodinamico ignoto)

Alterazioni sistema ADH

Sindrome da inappropriata secrezione di ADH (SIADH)

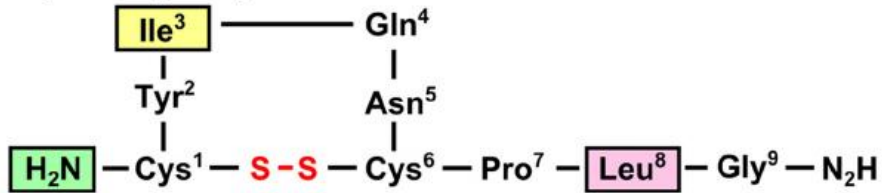
I sintomi della ipotonia plasmatica conseguente a SIADH sono letargia, anoressia, nausea e vomito, crampi muscolari, convulsioni, coma (exitus).

Diverse condizioni possono portare a SIADH tra le quali neoplasie, malattie SNC e polmonari, interventi chirurgici e farmaci (antidepressivi, antipsicotici, alcaloidi della vinca)

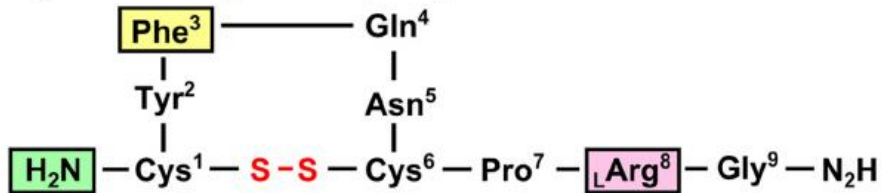
Trattamento limitazione assunzione di acqua, somministrazione soluzioni ipertoniche, antagonisti V2 (tolvaptan e conivaptan)

Agonisti recettori ADH

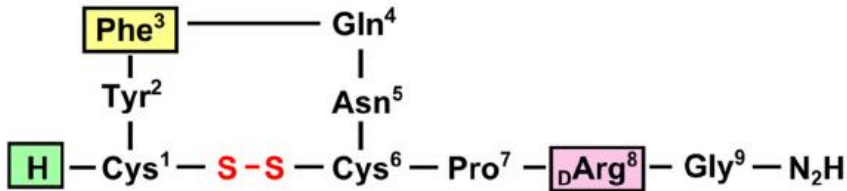
Oxytocin (OXY)



Arginine vasopressin (AVP)



Desmopressin (dDAVP)



Disponibile per somministrazione
sc, im, intranasale

Agonista selettivo V2
Disponibile per somministrazione
sc, im, intranasale e orale

Usi terapeutici

Applicazioni terapeutiche mediate da recettori V1

Effetti muscolo intestinale; ileo paralitico

Effetti muscolo vasale: sanguinamento varici esofagee e riduzione sanguinamento da gastrite acuta emorragica e cistite emorragica e in corso di chirurgia (trapianto epatico, miomi uterini)

Usare con cautela nei pz coronaropatici

Usi terapeutici

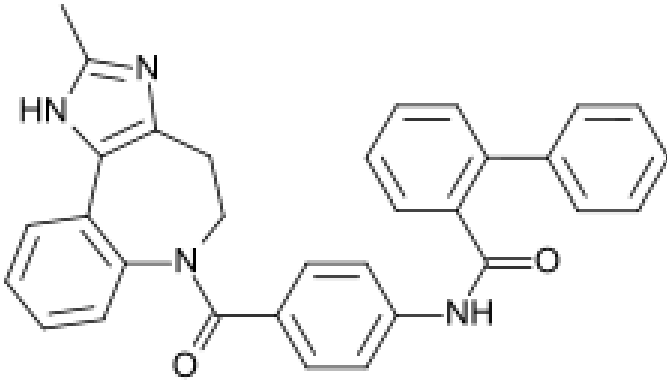
Applicazioni terapeutiche mediate da recettori V2

DI centrale 10 – 40 ug die in 1 o 2 somministrazioni intranasali

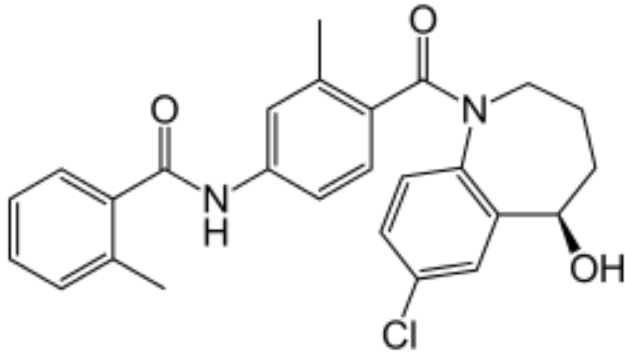
Enuresi notturna

Eff collaterali: intossicazione da acqua
(i fans potenziano gli effetti di ADH)

Antagonisti recettori V1 e V2



Conivaptan
Antagonista non selettivo



tolvaptan
Antagonista selettivo V2

Usi terapeutici

Sia tolvaptan che conivaptan hanno le medesime indicazioni:

Trattamento della SIADH

Trattamento della iponatremia (euvolemica o ipervolemica) che spesso si associa a insuff cardiaca congestizia
In questi pz il farmaco in virtu dell'effetto acquaretico causa riduzione del peso corporeo e correzione della iponatremia.

Non modificano mortalita ne ospedalizzazione per insuff cardiaca.