

* ال Cortisol له 2 effects
 glucocorticoid effect
 Mineralocorticoid effect

* ال Aldosterone له Mineralocorticoid effect

↓ ↓ ↓

2 receptors

glucocorticoid receptor, mineralocorticoid receptor

distal tube, collecting duct

electrolyte balance

H^+ و K^+ و Na^+

aldosterone deficiency

Aldosterone

hyponatremia

hyperkalemia

acidosis

hypernatremia

hypokalemia

alkalosis

(metabolic alkalosis)

حالة ارجو على الاستقبال

history, hypertension, amlodipine, valsartan

generalized weakness, paralyzed

electrolytes

$Na^+ \leftarrow 144$, $K^+ \leftarrow 1.6$, $pH \leftarrow 7.55$

electrolyte imbalance with severe hypokalemia

hypokalemia

hyperaldosteronism, manifestation

spironolactone (aldosterone antagonist)

hypersecretion

normal, hyper

aldosterone

المعدة النقية

الوكالة بتوزع دوا ال amlodipine والhydrochlorothiazide بنفس الشكل ونفس الحجم ، فهي متماثلة وماحدة الدوا هي جبرئتها
شكلها ، والhydrochlorothiazide مثلها control للضغط ولكن كميات
علاها hypokalemia و alkalosis
(وطبعاً كلما صار على وقت طويل والحاجة من حاسة الموضوع)

توزع ال Glucocorticoid receptors

هو intracellular وبعد تيمز combination مع ال steroids يترجم على
ال nucleus ، ولكن still يسمى nuclear receptors
طبعاً هو يكون في inactive form لانه مرتبط مع heat shock proteins
لما يدخل ال steroids ويرتبط عليه فينقل عن
ال HSP 90 و HSP 70 و هيك يقيم على complex
مكون من ال receptor وال steroid يترجم على ال DNA ويدخل على
في ال glucocorticoid response element هناك بعد
Inhibition of gene expression

أيا genes ؟ تنجود ال inflammatory process
[COX-2 , NOS-2 , inflammatory cytokines]

لأنها لو زادت عن حدها ودخلت على ال systemic circulation فتعمل vasodilation
و hypotension و multiorgan failure

فينقل المرضي من ال inflammatory stage الى ال hyperinflammatory stage
ويدخل في multiorgan failure وهذا يكون بسبب ال وفاة
(وهذا يعني انهم مع مرض الكورونا ياتي بيموتوا)

عانه كده ال steroids (هاري) بتطلع عنك دفاع عنك عانه
ال inflammation ما يطول ، وكان بتروح تنزود ال POMC يطلع ACTH
عانه تنزود كمية ال steroids عانه ياتي بيموت ال cortisol
اي هو اولاً مهم للحياة

* الناس يابى بنظيهم cortisones ، أو يابى عندهم adenoma لسبب ما
وبيزيد عندهم ال secretion ال cortisol بيكون لازم لكل حاجه
هادا قبل منحي عن الشكل عتاه انسيهم



ال cortisol مع ال receptor اتجو لايستقوا أو بيحل
Gluconeogenesis فيه ؟ في ال liver ، و هادي العلية تحتاج الى مواد عتاه تصير
و هادي المواد بنجيها الى amino acids وال glycerol
← يعني بيصير breakdown للبروتينات في ال skeletal muscles
← وبيصير lipolysis في ال adipose tissue
و عتاه توفّر substrates لتصنع الجلوكوز



معنى هادا الكلام انو ايا زيادة في ال cortisol exo. or endogenous
هادا المرض هيدخل في diabetes mellitus
ولذا كان هوا أصلاً diabetic هيمير worsen in glycemic control
(فلهيحتاج جرعات اكلى من الانسولين في حال كان ماضي عليه)

ترجع للشكل الآت

Buffalo hump and Moon facies

الذكه ال cortisol بيحل ال potentiation لل effect تبع ال other counter regulatory hormones
ياي بيحلوا lipolysis → (GH, glucagon, norepinephrine) لا
وبيكونوا less sensitive of insulin



على شكل ال truncal adipocytes يابى يكون more sensitive of Insulin
وبيصير تعمل deposition ال fat ، بحيث لنو الانسولين هانا صار
predominant وبيصير انتقال ال fat الى كتلتها anabolism

و هادا يابى بيكونه ال moon face وال Buffalo hump

Cushing's Syndrome

على ال Cardiovascular System

* مشكلة ال angiotensin II لها تأثير على aldosterone زيادة لن يجهل
 $\text{Na and water retention}$ وهما المشكلة لن يتوقفوا عند مرض ال Heart failure
يأتي بكونه عندهم edema و retention
ال hypertension لها تسببها ما ترتبطوا بال hyperscretion يأتي صابر
لن يتوقفوا مرض ال HF ينجم عندهم hypovolumic وال cardiac output عندهم
قليل ، فبسبب ال hypertension يرتفع

* ال Aldosterone عند مرض القلب وعلى المدى الطويل يسرع على ال cardiocytes
ويجهل fibrosis ، هناك مرض الناس يأتي عندهم $\text{cardiovascular disease}$
لنحظهم $\text{aldosterone antagonist}$ ، ال يمنع ال fibrosis ، وهناك
ال $\text{Na and water retention}$
↓
 Spironolactone

على ال Immune System

* ال glucocorticoids يسرع على ال lymphocytes ويجهل lymphocytopenia
يعني يقل ال lymphocytes ونحسبها ال (1)

↓
هناك عند الناس يأتي بنزاعهم أعضاء ، لنحظهم graft حين غريب
هناك الأنا يربط ال T-lymphocyte تعرفوا ويضربها mature .
هناك مرض هتفضل عليه الزراعة

هناك كما لنحظي high dose ال glucocorticoids
بنسبها ← pulse therapy (very high dose IV)

↓
 $\text{500 - 1000 mg methylprednisolone IV}$.

يعني هنا لنحسبها ك immunosuppressant
← بعد ساعات من هيا الجرعة ال T-lymphocyte هتوجد داخل
ال blood ال صفر .

← وهذا الكلام لازم أخذه في عين قبل صبر maturation ال T-lymphocyte
(وخاصة في أول ساعات ال أول أيام من الزراعة)
← وهناك ال glucocorticoids يجهل activation ال apoptosis .

* تحقيقاً على الـ anti-inflammatory effect
تبع الـ glucocorticoids حكيماً يجعل inhibition

↓
Cyclooxygenase-2
(COX-2)
phospholipase A2
↓

arachidonic acid inhibition لا يجعل

يُلي موجود فيه في خلاصة (12) →

* هلاً لو واحد عنو asthma (يعني عنو مشكلة في الـ leukotrienes)

لو رحت أعطيتو NSAIDs انت كده بحت inhibition لا

cyclooxygenase pathway ، معاًها كل الـ arachidonic acid يلي عنا
هتخرج على الـ pathway التاني يلي لما تغال يلي هوا الـ lipoxygenase
يُلي تُكسّر تخرج على الـ leukotrienes فكانو ضربت أكثر مصححت
لأنو المريضي كذا هيدخل في asthma exacerbation .

↓

عنا كده تعطيت NSAIDs أعطى المريضي cortisol

كدا هتسكّر الـ 2 pathways ، فكذا انت بتستغل anti-inflammatory

صحيح ، فهاذا هوا الـ main therapy للـ Asthma
(inhaled glucocorticoids)

* الـ Hydrocortisone هو أقرب واحد هو الـ synthetic cortisol لا الطبيعي .

* الـ Fludrocortisone هو الوسيط فيهم للـ mineral corticoid فقط

« الجدول في الوريد (14) حفظ وجاي في الاختبار »

* الأول واحد في الجدول عنا هو ال cortisol وهذا الطبيعي يلي ريننا خلصو يلي تحييه ال hydrocortisone (نفس cortisol) هما لأقرب واحد للو يعني أنا لو عندي مشكلة في adrenal deficiency هذا بأدخل معاه بواحد يستغل على ال deficiency على glucocorticoids. فبداخل ال cortisolone ال deficiency على mineralocorticoids.

* ال Fludrocortisone كينيا أكثر واحد « ال 125 potency » هذا يستعملو للناس يلي عندهم deficiency of A. cortex كالملة « هذا دول مست كافيته كحل ب hydrocortisone » عندهم ال electrolytes balance

* نطلع على أول كمود « فيه أكثر potency ك antiinflammatory » Dexamethasone و Betamethasone (25) كينا نستعملو مع مرض الكرونا « ويخطو 6mg daily »

* آخر كمود بنزكي عفرق الجرعات هنا (تحويل جرعات) « كيف ؟ » كل 20mg من ال cortisolone يقابلهم 5mg من ال prednisone « هكذا »

آخر كمود
هتلاقوا مخطوط
في آخر سلاية
في جدول لعالو
والأرقام
معرفة فيه
امضطوه من
هناك

* ال Duration of action ← long, intermediate, short
36-72 h. 12-36 hours 8-12 hours
↓ ↓ ↓
onset ال onset ال onset ال
بعد 8 ساعات بعد 4 ساعات في ساعة
↓ ↓ ↓
رفع واحد وهو ال cortisolone

* القود التالي ال No retaining potency

يعني ال mineralocorticoids

* لو المريف emergency
وعنده بالبيت dexamethasone
أعطيه لياحه لو ال onset
طويل ولا duration طويل
بس أعطيه لياحه لاني
life-threatening.
(الكمود عنده أعطيه)

Hypersecretory Cortisol Diseases. (Cushing's Syndrome).

بحسب نوع hypersecretion ← يعني دور على tumor وإحتمالها resection
أو Irradiation +
أو ectopic أو pituitary ACTH dependant

ACTH independant ←
الدخول pharmacological للأنسولين مع هذين احتمالهم resection

أو ال ectopic أي مع عارف وبع ال tumor ، أو عبال متحولهم
للجراح (زي مثلا العلاج بـ دواء كينج) ، أو لو في recurrent .

* ال Diagnosis ← دى suppression test دى dexamethasone

Suppression test (1mg) → وفى baseline قبله

بحسب هذا ال dexamethasone على 10 بالليل

وعال ساعة 8-9 الصبح بفعل فحص ال cortisol إذا ما صار لى

suppression معناه كينو hypersecretion .

(أو) تحلل ناي بفعل collection لل urine ل 24 ساعة

وبعد هذا ينسوف ال cortisol إذا نزل ولا لا

← بالنسبة لل ACTH بفقد نعرفو من تحليل الدم

* ال Clinical presentation عارفينها ← هيكو hypertensive و diabetic

و moon face و puffalo

بالنسبة ال diagnosis مع ال Hyposecretion //

بفعل stimulation test ← دى Cosyntropin

وهو analog من ال ACTH ، IV ← 250 µg

بفد قبله baseline

وبعد بيض بساعة بسحب ، وبسحب بساعة (عينيه)

إذا ال stimulating فسيل ← . هو deficiency

هناك replacement

* طبى ال manifestations تبعو بكونه ولى

بناربي hyperpigmentation ، لى ؟ نقص ال receptor

الادوية التي تعالج Cushing's Syndrome

← قسّمناهم إلى 4 categories بناءً على الآليات وال pathways التي تكيّف

تعمل في الحامية //

- ① Steroidogenesis inhibitors → توقف عمل الإنزيمات 11 و 17
- ② Adrenolytic agents → necrotic effect in adrenal gland.
- ③ Neuromodulators of ACTH release.
- ④ Glucocorticoid-receptor blocking agents.

طبعاً في كثير من الأحيان لازم نخطها في الاعتبار لما نكتب دوا معين //

* لو كان المريض male لا يطبخ Ketoconazole
لأنه يجعل gynecomastia و hypogonadism
→ antifungal agent
→ enzyme inhibition (steroidogenesis inhibitor)

* لو كان المريض female وحال يستخدم metyrapone
على الرغم من أنه يجعل hirsutism بسبب عكس آت

* لو كانت المريضة female وفي عمر الزواج بتفقد أعينها Mitotane
لأنه يجعل deposition في ال adipose fat ل 5 أشهر
highly teratogenic و

1 Steroidogenesis Inhibitors

Metyrapone, Ketoconazole, etomidate

لما يستخدمون في ال anesthesia يعمل inhibition في ال CNS

عشانه أكتر المريض في ال unawareness

أي motor mobility عند ال action يبي يتغير لاسو

فيكون ردة فعل متوعدة ال painful stimuli

فبتستخدمون في ال induction (جرعة كلوحة) IV ويجيبه بشكل

العليق بال inhalation

* طبعاً يبي يستخدمون في ال anesthesia بيم استخدمون في ICU

infusion هو جرعات أقل ← as sedative ← عشان المريض يستلم الجهاز

ولكن لما حافو ال effect تنبع ال etomidate على ال cortisol level

بطلو يستخدمونه 166 ما زال يستخدم كـ anesthesia ولكن

ما يجبو يستخدمونه فلو توفر بديل أحسنه ما يستخدمونه

② Adrenolytic Agents → Mitotane

يتمثل على نفسه الإنزيمات تبجوه المجموعة الي قبل ، ولكه تكلفناه
هنا لانك يجعل necrosis لكل ال gland (هيقتل كامل ال adrenal gland) .

3 Neuromodulatory Agents

ACTH secretions modulation

* Dopamine Agonists $\rightarrow$ Bromocriptine, Cabergoline.

def Φ Σ_2 & Σ_1 liegt in $\mathcal{A}$. First line $\mathbb{I} \leftarrow$

* Somatostatin Analog: → ineffective

فكنا ال receptors فنجوزو (5) ، وهذا هيسنتغل على agent. (5)

↳ pasireotide $\Rightarrow$ Cabergoline & combination 5 subz

یہ کہ effective اکثر فی ال adenoma, adenocarcinoma

→ QT prolongation, liver enzymes

وعلی الا Bilirubin

- ultrasound of biliary system فحص الكبد والكلى

liver enzyme tests, ECG calling

4] Glucocorticoid receptor blocking $\rightarrow$ Mifepristone.

لَمْ يَأْتِ الْفَارِجَا مَسِي هَتَسُوْمُوا خَيْرًا مَكَانِيهِ ، اَلْاَوَّلُ هَادَا

↳ Cushing Syndrome II

تبعاً ۱۰۱۱ side effect من کو یہ علامت کہہ رہے ہیں

سبب في ارتفاع السكر بالي عند Cushing syndrome وال

poor the glycaemic control

emergency contraception It is postcoital &

وهذا من وجودنا كان مجتمعاً

هي حالت الاختصاص معاك (ك) ايام تتصرف مع هادي السيد

5. کتابت سے مراد

ما agents تعطي اول ثلاثة أيام ولكن ما اليوم الرابع والخامس بتكون

mifepristone ^{ميفوپريستون} is less effective

رادیو cytotoxic فی لومبار جیل هیفتلو

Primary Aldosteronism → Spironolactone.

- * most common causes ① Bilateral adrenal hyperplasia.
- ② Aldosterone-producing adenoma.

* لت لا يعمل blocking لا aldosterone-receptor ، يعمل كـ block
لل androgens receptor ، ربيو ال aldosterone يستعمل على كـ
anti-androgenic ← side effects كـ ال menstrual irregularities, gynaecomastia
effect.

* ال Dose ← 25-50 mg/day ممكن توصل 100 mg

* البديل نجوفو ← Eplerenone , Amiloride

Addison Disease. → life threatening condition

(Addisonian Crisis) → fatal

* لما تسحب ال prednisone فجأة (ربي مخبات ال GIT) هنا تدخل
الحرج في Addisonian crisis.

* الإنسان ياي ماعندو Cortisone لازم تملو replacement ، لك عرنا
مهتقد نملوا ربي ياي ربينا خلقو ، ليه الإنسان على طول يبدل stress
المو صوغ من ب ساعة او ساعتين ، لاي طول العمر.

* ال Baseline ياي يندخل فيه ←

Hydrocortisone ← 15 mg/day

Prednisone ← 2.5 mg/day

Cortisone acetate ← 20 mg/day

Fludrocortisone ← 0.05-0.2 mg (لما ما نفع ولا واحد ال فوق يربط ال

minerals... ياي ال hydrocortisone ال effective لا receptors 2 لو ما زبنا ، وقها

Fludro. ال)

* آخر نقطة النساء ياي عندهم Addison disease بيح عندهم deficiency ال

androgens ← ياي نقصانهم decreased libido ، فينظم supplement

DHEA (ال androgens) ← 25-50 mg/day

موفقيه

دعواتكم

Endocrine Pharmacology Done ✓ الحمد لله