



Associazione Medici
Endocrinologi

Primo Congresso Interregionale AME Sud - Italia

Primo Congresso Interregionale ANIED Sud - Italia

Responsabile Scientifico Vincenzo Triggiani



Matera, 9-10 Maggio 2014 - HILTON GARDEN INN

Venerdì 9 Maggio 2014
18.20-18.40 Terapia dell'iposurrenalismo

Chiara Simeoli

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Sezione di Endocrinologia,
Università degli Studi di Napoli "Federico II"

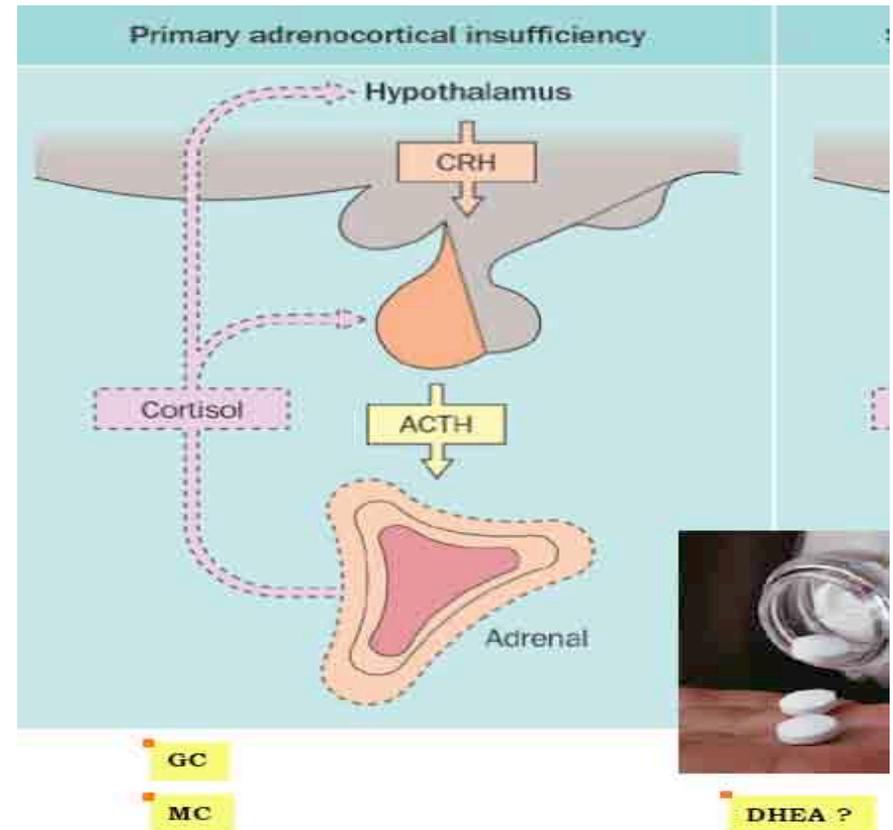


INSUFFICIENZA SURRENALICA

E' un disordine endocrino caratterizzato da una carente produzione surrenalica di glucocorticoidi, mineralcorticoidi e/o androgeni surrenalici. Si divide in primaria e secondaria

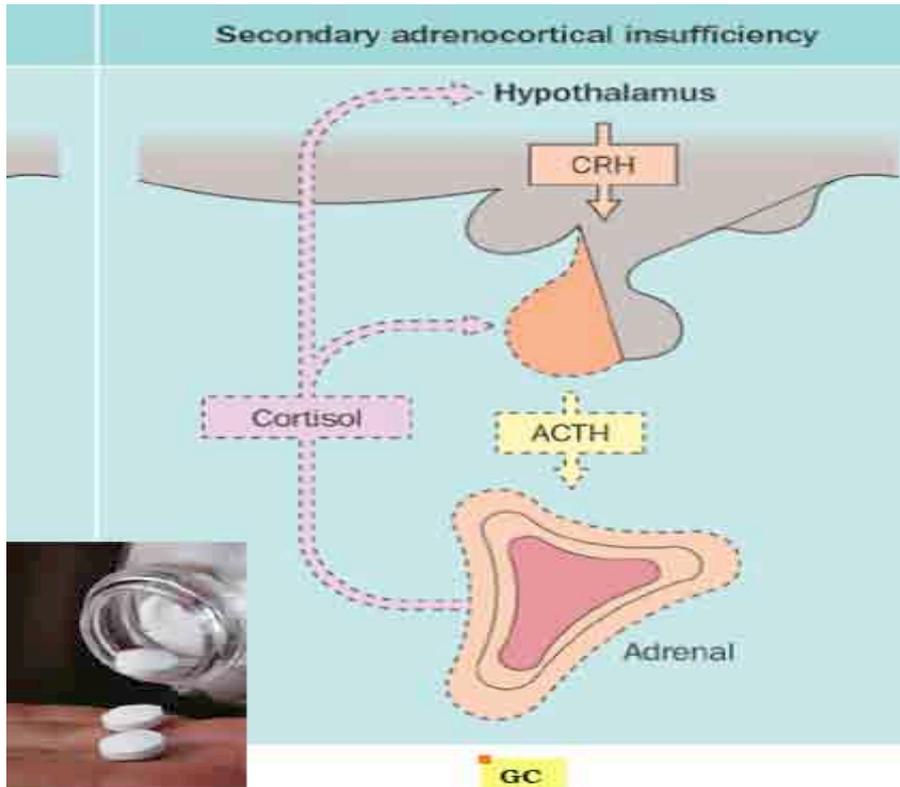
Primary adrenal insufficiency

- Autoimmune adrenalitis (80 – 90% in developed countries)
Isolated or as a part of an autoimmune polyendocrine syndrome
- Infectious adrenalitis
Tuberculosis, mycosis, AIDS
- Congenital
Adrenoleukodystrophy, congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency, 11 β -hydroxylase deficiency, 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency or 17 α -hydroxylase deficiency)
- Bilateral adrenalectomy
- Tumour infiltration
- Drug-induced adrenal insufficiency
Treatment with mitotane, etomidate, ketoconazole, aminoglutethimide
- Bilateral adrenal haemorrhage



INSUFFICIENZA SURRENALICA

E' un disordine endocrino caratterizzato da una carente produzione surrenalica di glucocorticoidi, mineralcorticoidi e/o androgeni surrenalici. Si divide in primaria e secondaria



Secondary adrenal insufficiency

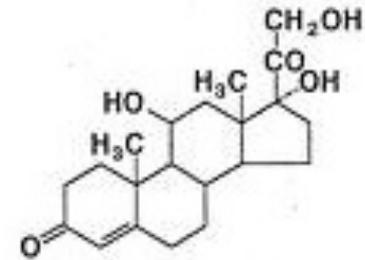
- Pituitary tumours or other tumours of the hypothalamic-pituitary region
Secondary adrenal insufficiency as a consequence of tumour growth or treatment (surgery, radiation)
- Lymphocytic hypophysitis
Isolated or as part of an autoimmune polyendocrine syndrome
- Previous glucocorticoid excess
Adrenal Cushing's syndrome or long-term glucocorticoid pharmacotherapy
- Pituitary apoplexy/Sheehan's syndrome
- Pituitary infiltration
Tuberculosis, sarcoidosis, Wegener's granulomatosis
- Head trauma

DHEA ?

TERAPIA SOSTITUTIVA: LA STORIA

- 1937**: viene sintetizzato **11-DOC**
- 1948**: vengono sintetizzati **cortisone** ed **idrocortisone**
- 1948**: **prima pubblicazione** su efficacia del **cortisone** nel trattamento dell'**artrite reumatoide**
- 1950**
 - Premio Nobel** Medicina a Philip Hench, Edward Kendall e Tadeus Reichstein per **cortisone** ed **idrocortisone**
 - George Widmer Thorn e PH Forsham per primi usano il **cortisone acetate nella malattia di Addison**
 - Merck rende disponibile il **cortisone** negli USA
 - Viene sintetizzato **fludrocortisone**

TERAPIA SOSTITUTIVA CON GCs



Cortisolo o Idrocortisone

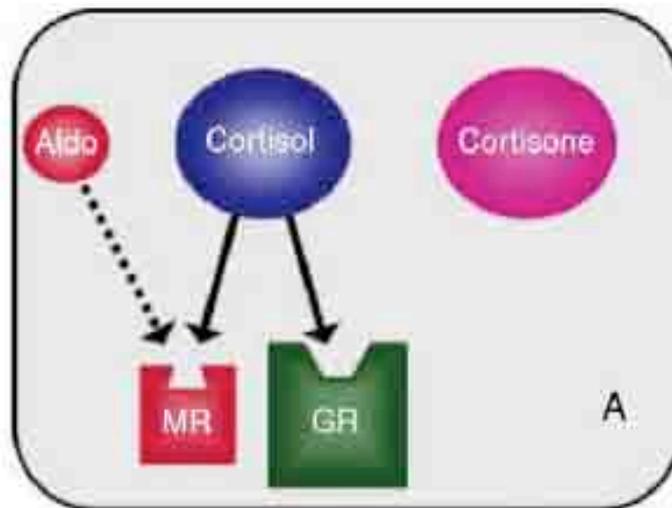
OPZIONI TERAPEUTICHE

1. Cortisone Acetato
2. Idrocortisone
3. Altri steroidi

TIPOLOGIA DI TRATTAMENTO

1. Dose
2. Modalità di somministrazione

GCs: OPZIONI TERAPEUTICHE



Steroide	Dose equivalente (mg)	Potenza relativa anti-infiammatoria	Potenza relativa mineralcorticoidea	Emivita plasmatica (h)	Emivita biologica (h)
Cortisone acetato	25	0.8	2	0.5	8-12
Idrocortisone	20	1	2	1.5-2	8-12
Metilprednisolone	4	5	0	1.5-3	18-36
Prednisone	5	4	1	1	18-36
Prednisolone	5	4	1	2-3.5	18-36
Triamcinolone	4	5	0	3.5-4	18-36
Betametasone	0.6-0.75	20-30	0	5.5	36-54
Desametasone	0.75	20-30	0	2-3.5	36-54

Steroid	Features/challenges	Half-life (h)	Recommended total daily dose ^a (mg)	Recommended dose frequency	Monitoring
Glucocorticoid Hydrocortisone (=cortisol)	Physiological GC; 96% orally available; short half-life with steep peaks and troughs	1–2	20–25 for primary AI 15–20 for secondary AI	Two or three doses with 1/2–2/3 of dose in the morning and subsequent doses later in the early afternoon/evening	No reliable and convenient marker to assess GC levels. Monitoring is based on clinical assessments indicating over- or under-treatment which are non-specific to AI
Cortisone acetate	Modified-release formulation (Plenadren) Lower serum cortisol peak; requires conversion to HC, which results in slow rise to peak and slower decline. May be affected by impairment of the enzyme 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 for conversion to HC		25–37.5	Once in the morning Once daily	
Prednisolone	Intermediate duration; more anti-inflammatory than mineralocorticoid	12–36	3–5 ^b	Once in the morning	Prednisolone cross reacts in many cortisol assays
Dexamethasone	Mainly anti-inflammatory with no mineralocorticoid activity. Increased risk of excess exposure because of long half-life Not used on a regular basis in AI therapy	36–72	Not recommended	Not recommended	Does not significantly cross-react in most assays

JULY 6, 1957

ADRENAL CORTICAL INSUFFICIENCY
TREATMENT OF ADRENAL CORTICAL
INSUFFICIENCY

BRITISH
MEDICAL JOURNAL

BY

J. D. N. NABARRO, M.D., F.R.C.P.

AND

G. WALKER, M.B., M.R.C.P.

*The Institute of Clinical Research, the Middlesex
Hospital, London*

Practical Experience

Hydrocortisone production in a normal subject may be assessed by studies with isotope-labelled steroid (Peterson and Wyngaarden, 1955), or by measurement of urinary glucocorticoid excretion (Moxham and Nabarro, 1956). The adrenal glands of a normal adult secrete 20-25 mg. of hydrocortisone a day, which is equivalent to about 25-37.5 mg. of cortisone acetate. Patients who have had total adrenalectomy and those with severe Addison's disease can usually

The adrenal glands of a normal adult secrete **20-25 mg of hydrocortisone a day**, which is **equivalent to about 25-37.5 mg of cortisone acetate**. Patients who have had total adrenalectomy and those with severe Addison's disease can usually be maintained **on 37.5 mg of cortisone a day**. Because of its rapid absorption and conjugation after oral administration, cortisone should be given as evenly spaced doses of 12.5 mg.

GLUCOCORTICOIDI: NUMEROSI EFFETTI

Sistema immunitario



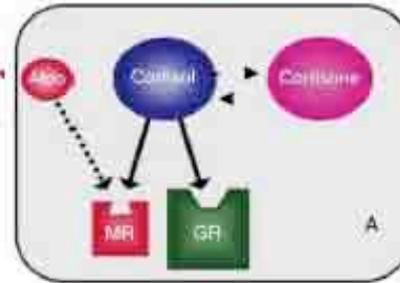
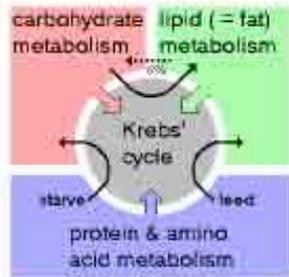
Sonno Psiche



Muscolo



Bilancio energetico



Composizione corporea



Osso



Sistema cardiovascolare

TERAPIA SOSTITUTIVA CON GCs: MONITORAGGIO

VALUTAZIONE CLINICA

1. Ricerca di segni e sintomi di sotto/ sovra-dosaggio
2. Valutazione del benessere e della qualità della vita

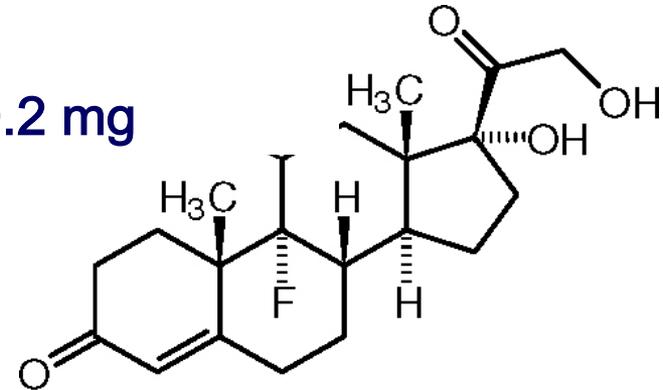
VALUTAZIONE EMATOCHIMICA

1. Cortisolemia
2. Cortisolo salivare
3. ACTH
4. UFC

TERAPIA SOSTITUTIVA CON MCs

OPZIONI TERAPEUTICHE

Fludrocortisone dose fissa giornaliera 0.05-0.2 mg



Steroid	Features/challenges	Half-life (h)	Recommended total daily dose ^a (mg)	Recommended dose frequency	Monitoring
Mineralocorticoids 9- α -Fludrocortisone	Selective binding to mineralocorticoid receptor.		0.1 mg		
			Dose adjustments needed in hot climate, strong perspiration, pregnancy or in patients with concomitant hypertension	Once daily in the morning; or 1/2-0-1/2	Blood pressure, serum sodium and potassium, salt-craving, plasma renin activity/ concentration with target at normal to upper normal reference range

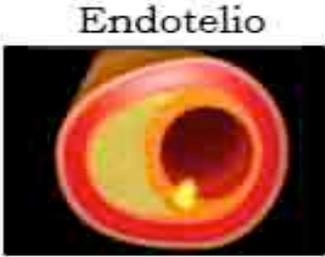
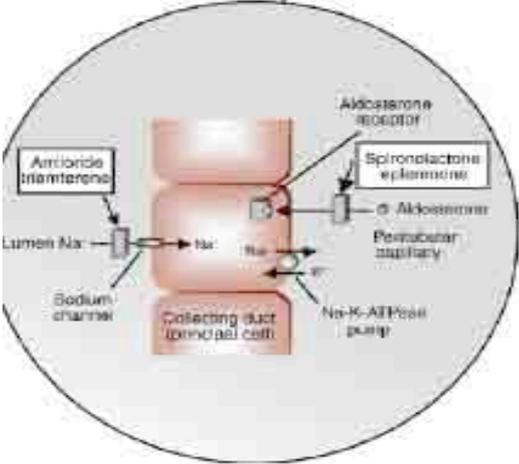
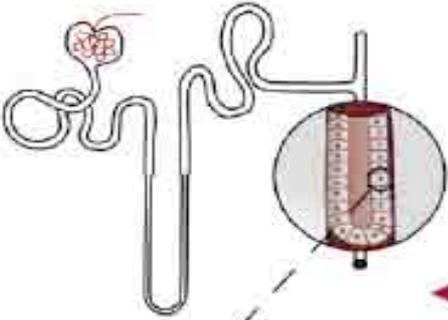
A Grossman and others Management of adrenal insufficiency in Europe

EUROPEAN JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY (2013)

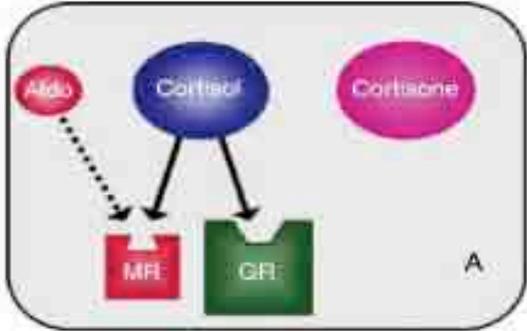
MINERALCORTICOIDI: EFFETTI



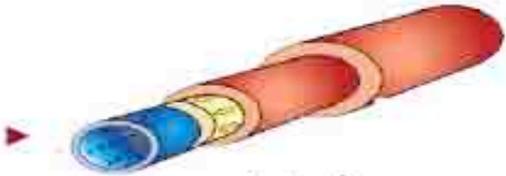
Omeostasi idro-salina



Endotelio



Aldosterone



Arterie



Cuore

TERAPIA SOSTITUTIVA CON MCs: MONITORAGGIO

VALUTAZIONE CLINICA

1. Ricerca di segni e sintomi di sotto/ sovra-dosaggio

VALUTAZIONE EMATOCHIMICA

1. Na
2. K
3. Attività reninica plasmatica

TERAPIA SOSTITUTIVA CON DHEA

OPZIONI TERAPEUTICHE

DHEA a dose fissa 25-50 mg

Steroid	Features/challenges	Half-life (h)	Recommended total daily dose ^a (mg)	Recommended dose frequency	Monitoring
DHEA	<p>Not regarded as standard replacement regimen in AI</p> <p>No pharmaceutical-licensed preparation available. Actual DHEA in over-the-counter preparations claiming 25 mg may vary from 0–140 mg</p>		25–50	Once daily in the morning	Measure trough serum DHEAS concentrations, androstenedione, testosterone and sex hormone-binding globulin levels

TERAPIA SOSTITUTIVA CON DHEA

Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency

Arlt W et al.

N Engl J Med 1999; 341: 1013-1020

(50 mg for 4 months)... **improves well-being and sexuality** in women with adrenal insufficiency

Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial

Hunt PJ et al.

J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 4650-4656

(DHEA 50 mg for 12 weeks)... **psychological assessment** showed significant **enhancement of self-esteem with a tendency for improved overall well-being**. **Mood and fatigue** also **improved** significantly, with benefit being evident in the evenings. No effects on cognitive or sexual function, body composition, lipids, or bone mineral density were observed....

Long-Term DHEA replacement in primary adrenal insufficiency: a randomized, controlled trial

Gurnell EM et al.

J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 400-409

(DHEA 50 mg for 12 months)... reversed ongoing loss of **bone mineral density at the femoral neck**... enhanced **total body and truncal lean mass** significantly with no change in fat mass... one **subscale of SF-36 improved significantly**... no significant benefit on fatigue or cognitive or sexual function...

TERAPIA SOSTITUTIVA CON DHEA

Improvement in mood and fatigue after DHEA replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial

Hunt P et al.

J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 4650-4656

(DHEA 50 mg for 4 months)... **no effects on** sexual function, cognition, **body composition**... improved wellbeing and mood...

DHEA substitution in female adrenal failure: no impact on endothelial function and cardiovascular parameters despite normalization of androgen status

Christiansen JJ et al.

Clin Endocrinol 2007; 66: 426-433

(DHEA 50 mg for 6 months)... **did not effect cardiovascular parameters and endothelial function**...

Effects of DHEA replacement on vascular function in primary and secondary adrenal insufficiency: a randomized crossover trial

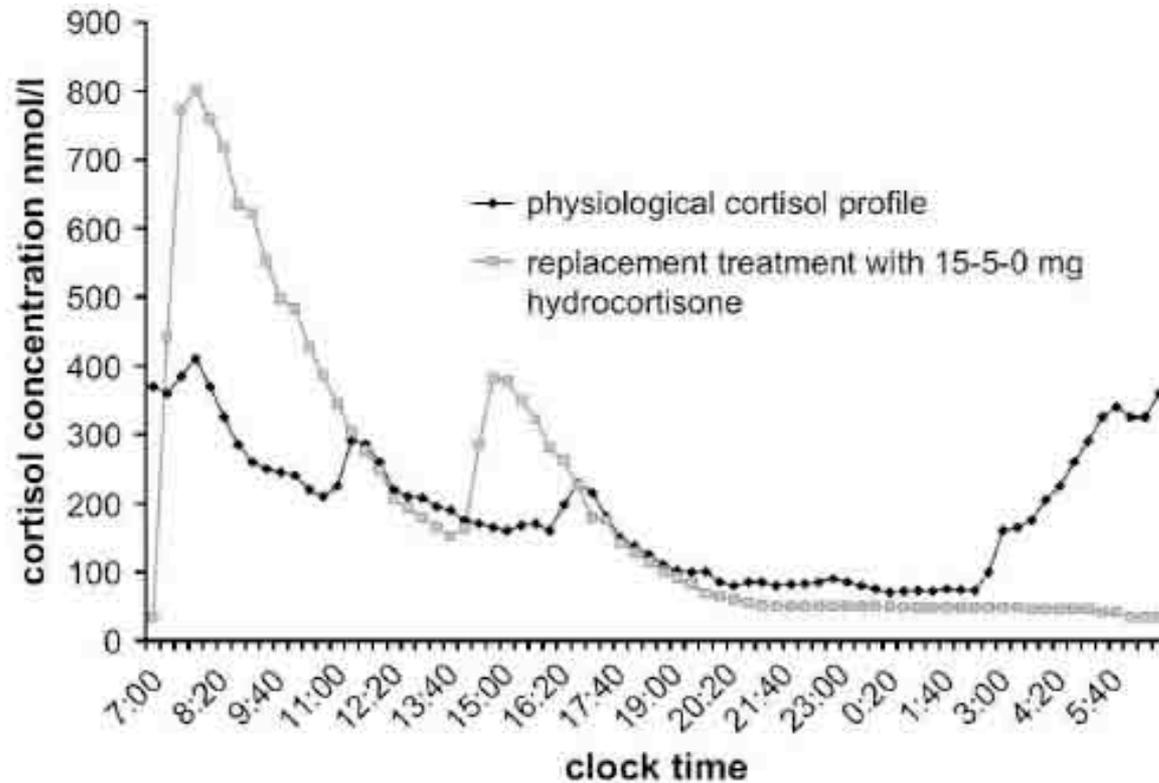
Rice SP et al.

J Clin Endocrinol Metab 2009; 94-1966-1972

(DHEA 50 mg or placebo for 12 weeks)... does **not significantly affect** measures of **arterial stiffness or endothelial function** in patients with adrenal insufficiency...

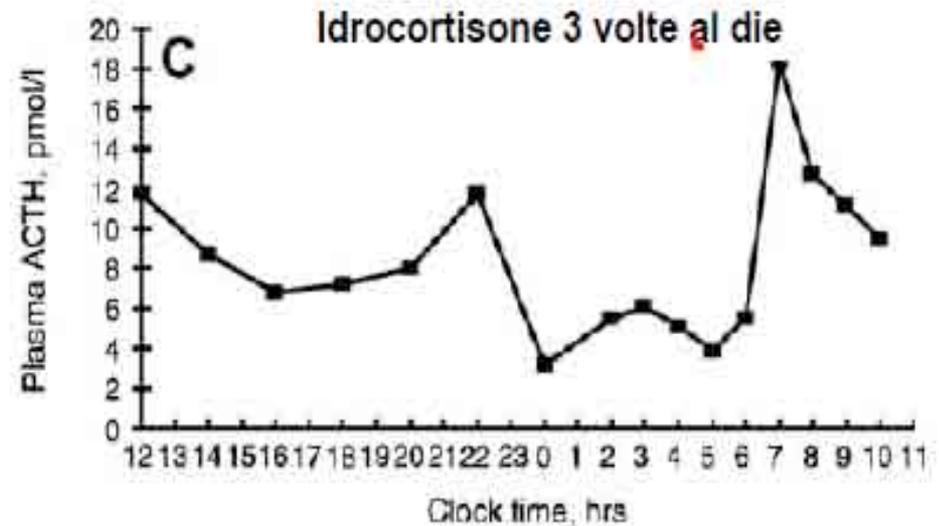
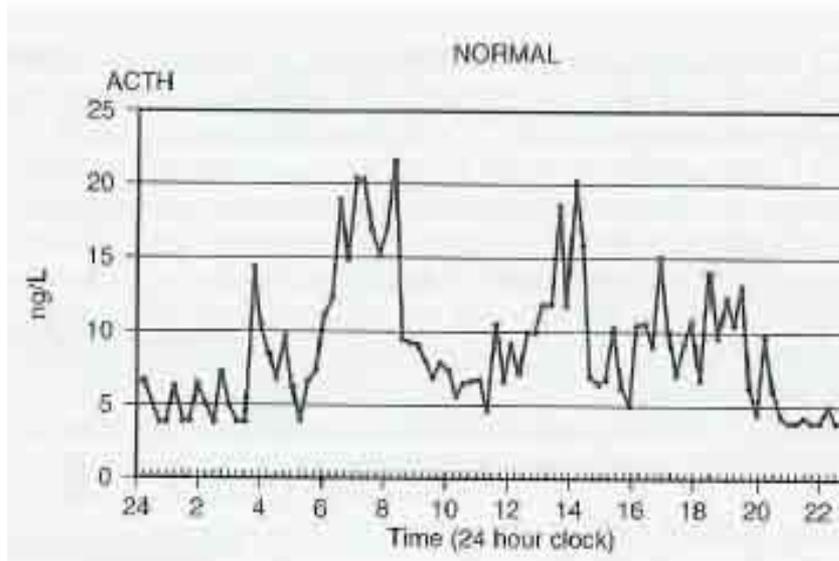
TERAPIA SOSTITUTIVA CONVENZIONALE: LIMITI

La terapia convenzionale NON è in grado di mimare il RITMO CIRCADIANO DEL CORTISOLO essendo caratterizzata da un picco sovra-fisiologico dopo l'assunzione e livelli bassissimi alla sera



TERAPIA SOSTITUTIVA CONVENZIONALE: LIMITI

Nell'ipocorticosurrenalismo primario la terapia convenzionale
NON è in grado di ridurre I livelli circolanti di ACTH



TERAPIA SOSTITUTIVA CONVENZIONALE: LIMITI

- **Importanti escursioni giornaliere nei livelli di cortisolo^{1,2}**
- **Variabilità nella tempistica di assunzione della dose³**
- **Aderenza alla terapia – problemi di sicurezza e di efficacia³**

1. Simon N. et al *Clin Pharmacokinet.* 2010; 49(7):455-63.

2. Lennernäs H. et al *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2008;4(6):749-58.

3. Forss M. et al *BMC Endocrine Disorders* 2012;12:8.

TERAPIA CON GLUCOCORTICOIDI CONVENZIONALI



**Mortalità
prematura¹**



**Elevata frequenza
di ricoveri
ospedalieri/
infezioni²**



**Compromissione
del benessere e
della QoL³**



**Profilo
metabolico
compromesso⁴**



**Riduzione della
densità
minerale ossea^{5,6}**

1. Bergthorsdottir R. et al *JCEM* 2006;91(12):4849-53.

2. Smans LC. et al *Eur J Endocrinol.* 2013;168(4):609-14.

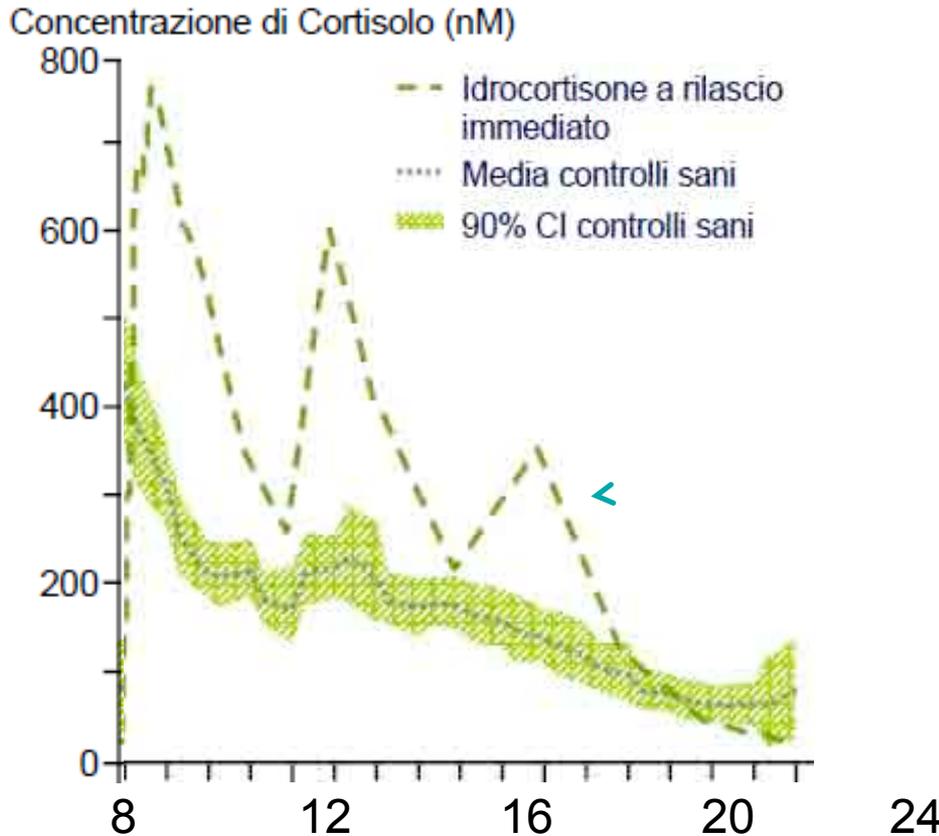
3. Hahner S. et al *JCEM* 2007;92(10):3912-22.

4. Filipsson H. et al *JCEM* 2006;91(10):3954-61.

5. Zelissen PM. et al *Ann Intern Med.* 1994;120(3):207-10.

6. Løvås K. et al *Eur J Endocrinol.* 2009;160(6):993-1002.

TERAPIA SOSTITUTIVA CONVENZIONALE: LIMITI



I LIVELLI SERALI ELEVATI SONO ASSOCIATI A:

- Intolleranza al glucosio¹
- Obesità addominale²
- Calcificazione coronarica³
- Insonnia e ridotta qualità del sonno⁴

1. Plat L. et al *JCEM*. 1999;84(9):3082-92.

2. Gangwisch JE. et al *Obes Rev*. 2009;10 Suppl 2:37-45

3. Matthews KA. et al *Psychosom. Med*. 2006;68 (3): 355-61

4. García-Borreguero D. et al *JCEM*. 2000;85(11):4201-6

Current practice of glucocorticoid replacement therapy and patient-perceived health outcomes in adrenal insufficiency - a worldwide patient survey

M Forss^{1*}, G Batcheller¹, S Skrtic² and G Johannsson³

Forss et al. *BMC Endocrine Disorders* 2012, **12**:8

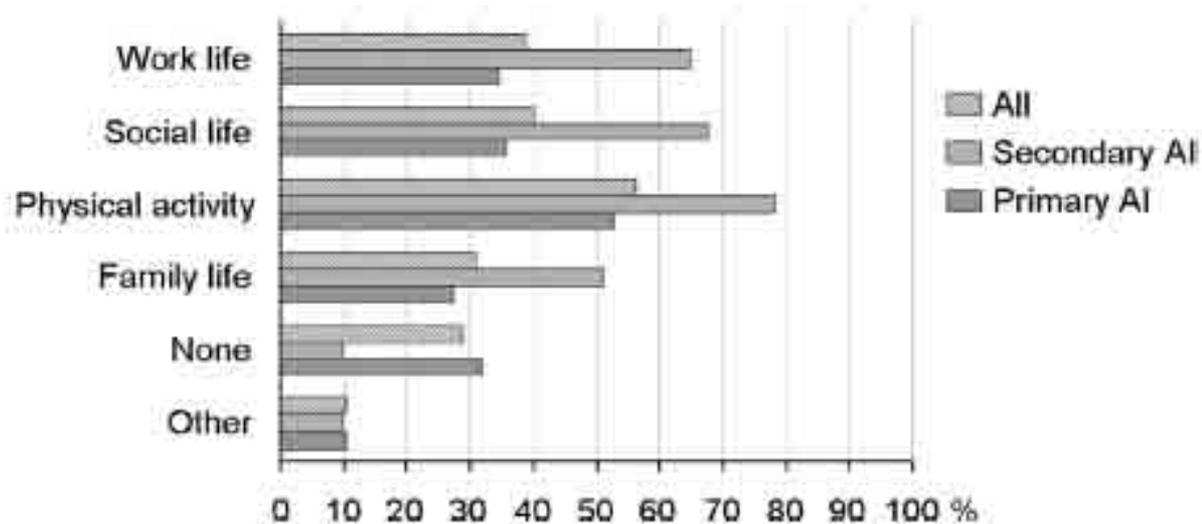


Figure 1 Change in activities due to adrenal insufficiency. Responses to the question "What activities do you need to alter due to your adrenal insufficiency?" in an international patient survey. A total of 1001 subjects responded to this question.

Alterazione della qualità della vita in pazienti affetti da insufficienza surrenalica... nonostante il trattamento

I pazienti con insufficienza surrenalica nonostante la terapia attuale hanno una qualità della vita (QoL) compromessa: ¹

- alterata percezione della salute generale
- ridotta vitalità
- maggiore affaticamento
- riduzione della capacità lavorativa

Oltre il 60% dei pazienti riferisce una qualità della vita ridotta o compromessa, che richiede cambiamenti in:²

- attività fisica
- vita familiare
- vita lavorativa
- vita sociale

1. Hahner S. et al *JCEM* 2007;92:3912-22.

2. Forss M. et al *BMC Endocrine Disorders* 2012;12:8.

TERAPIA SOSTITUTIVA FINO AD OGGI

La terapia sostitutiva con GC attualmente disponibile presenta numerosi limiti:

- Non è in grado di mimare il ritmo circadiano di secrezione endogena del cortisolo
- Non riduce efficacemente i livelli di ACTH
- Si associa ad una notevole variabilità del timing di assunzione della dose, frequentemente accompagnata da riduzione della compliance
- Si associa ad una aumentata mortalità, soprattutto cardiovascolare
- Si associa ad una aumentata morbilità, frequentemente causata da una over-exposure ai GC (danno metabolico, osseo etc.)
- Si associa a ridotto benessere e ridotta qualità della vita percepita



IDROCORTISONE A RILASCIO MODIFICATO

European Journal of Endocrinology (2009) 161 119–130

ISSN 0804-4643

CLINICAL STUDY

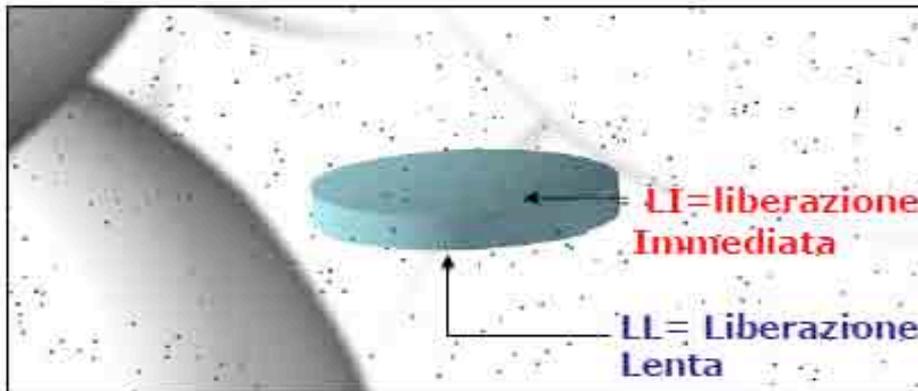
Improving glucocorticoid replacement therapy using a novel modified-release hydrocortisone tablet: a pharmacokinetic study

Gudmundur Johannsson¹, Ragnhildur Bergthorsdottir¹, Anna G Nilsson¹, Hans Lennernas³, Thomas Hedner² and Stanko Skrtic²

- rivestimento esterno (LI)

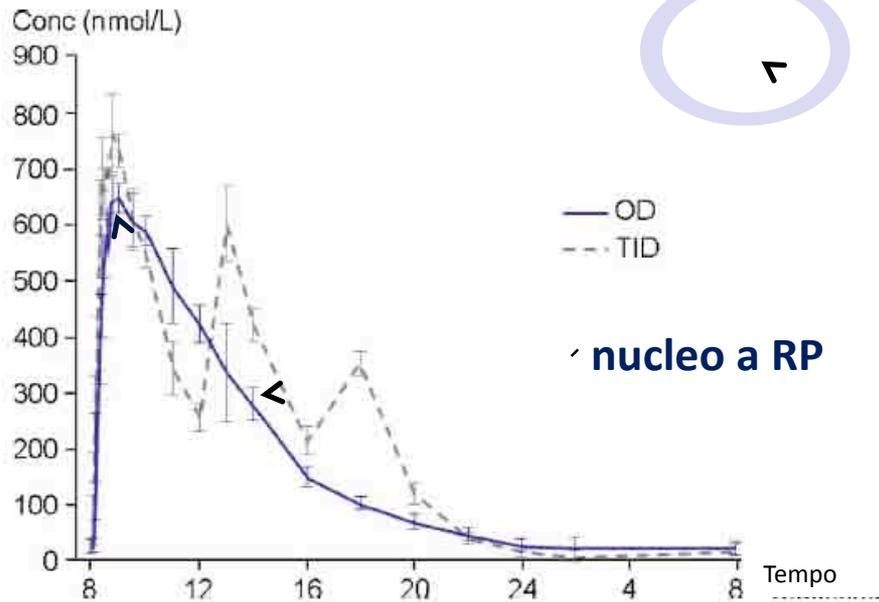
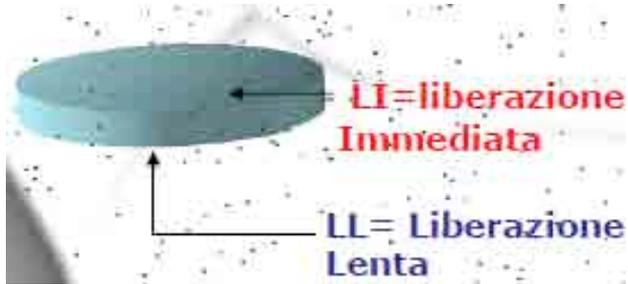
- Nucleo centrale (LL)

Ø 8 mm



- Unica somministrazione al risveglio
- La **liberazione immediata** seguita dalla **liberazione lenta** mima il ritmo circadiano del cortisolo
- La notte il cortisolo è basso
- L'assorbimento è costante
- Due posologie da: 20mg e 5mg

IDROCORTISONE A RILASCIO MODIFICATO



- Il **rivestimento a rilascio immediato (RI)** fornisce concentrazioni fisiologiche mattutine di cortisolo entro 20 minuti dall'assunzione
- Il **nucleo a rilascio prolungato (RP)** fornisce un profilo di cortisolo sierico costante nell'arco della giornata

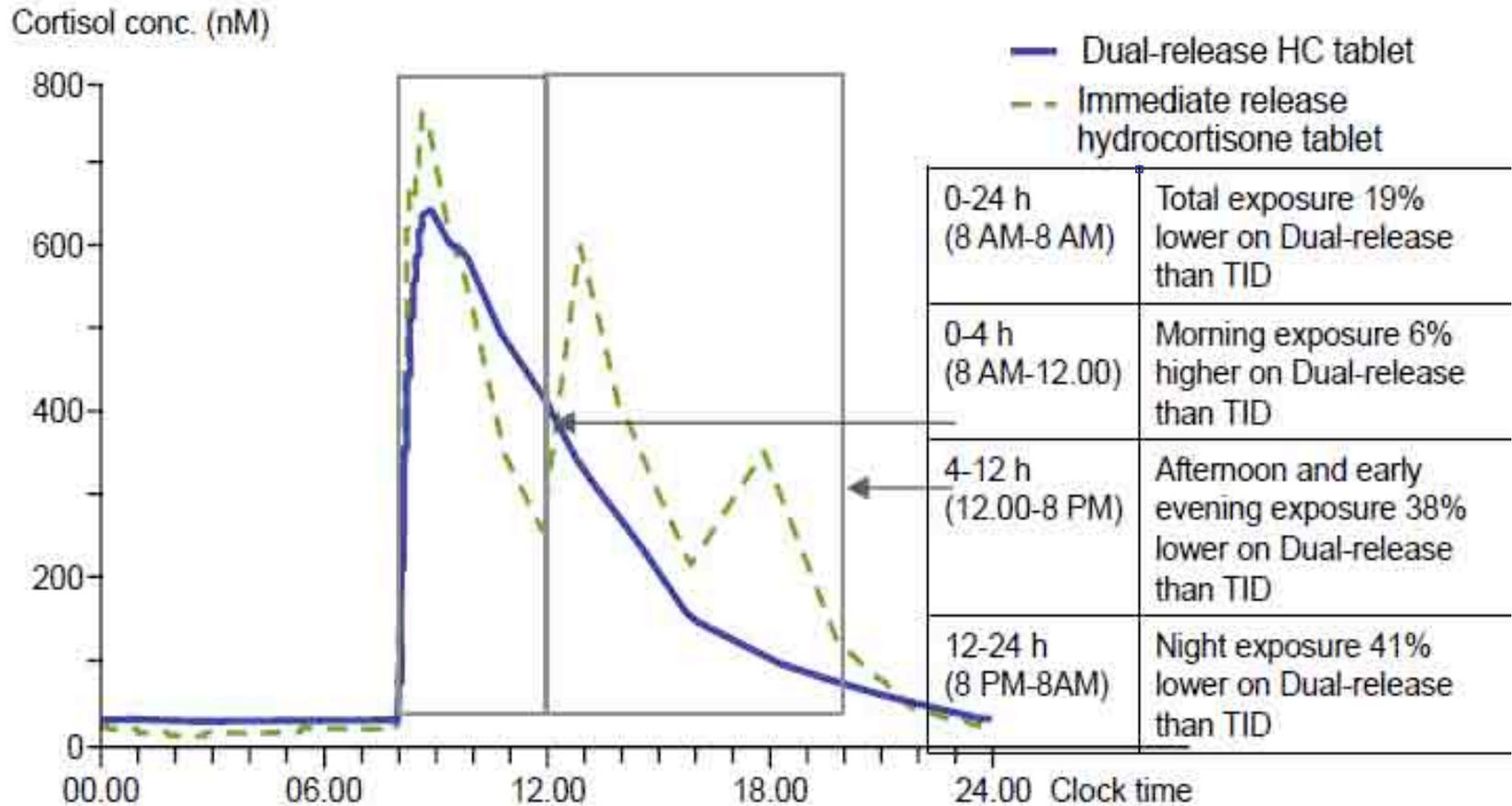
OD = idrocortisone compresse a rilascio modificato una volta al giorno

TID = idrocortisone a rilascio immediato tre volte al giorno

Concentrazioni plasmatiche medie di cortisolo dopo dose singola e dosi ripetute in pazienti con IS primaria.

rivestimento a RI

MIGLIORAMENTO DEL PROFILO SIERICO DEL CORTISOLO



Improved Cortisol Exposure-Time Profile and Outcome in Patients with Adrenal Insufficiency: A Prospective Randomized Trial of a Novel Hydrocortisone Dual-Release Formulation

G. Johannsson, A. G. Nilsson, R. Bergthorsdottir, P. Burman, P. Dahlqvist, B. Ekman, B. E. Engström, T. Olsson, O. Ragnarsson, M. Ryberg, J. Wahlberg, B. M. K. Biller, J. P. Monson, P. M. Stewart, H. Lennernas, and S. Skrtic

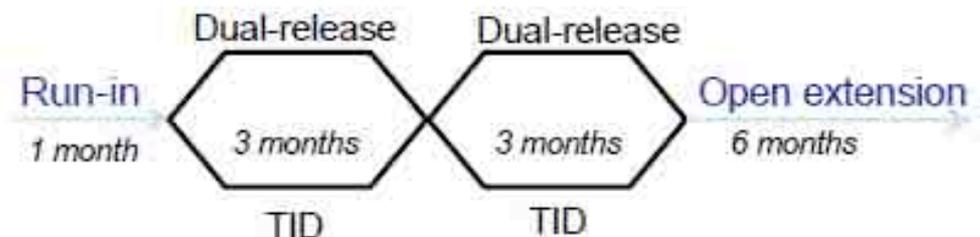
N=63 (All patients with at least one PK measurement)

Male/Female	58.7% / 41.3%
Age	Mean: 47.3 years (SD:13.7 years)
Body mass index (BMI)	Mean: 26.2 kg/m ² (SD: 4.0 years)
<i>Replacement dose at run-in</i>	
20 mg/day	12.7%
25 mg/day	9.5%
30 mg/day	58.7%
40 mg/day	19.0%
BID (twice daily)	55.0%
TID (thrice daily)	45.0%
Hypertension	17.5%
Diabetes mellitus	17.5%

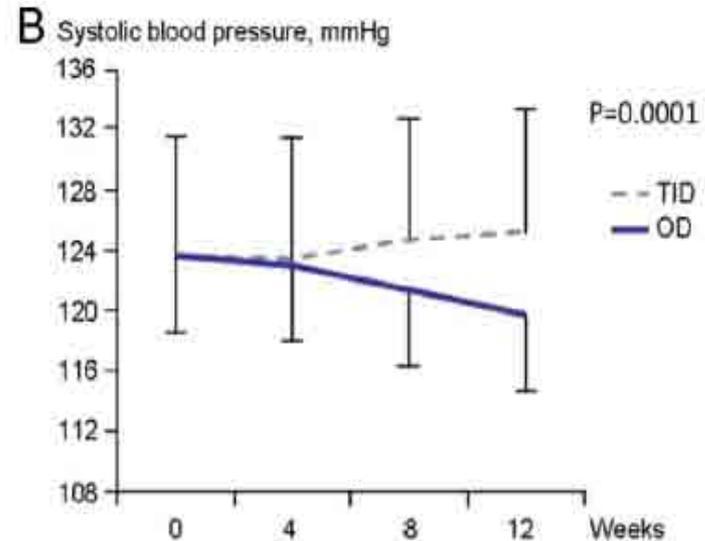
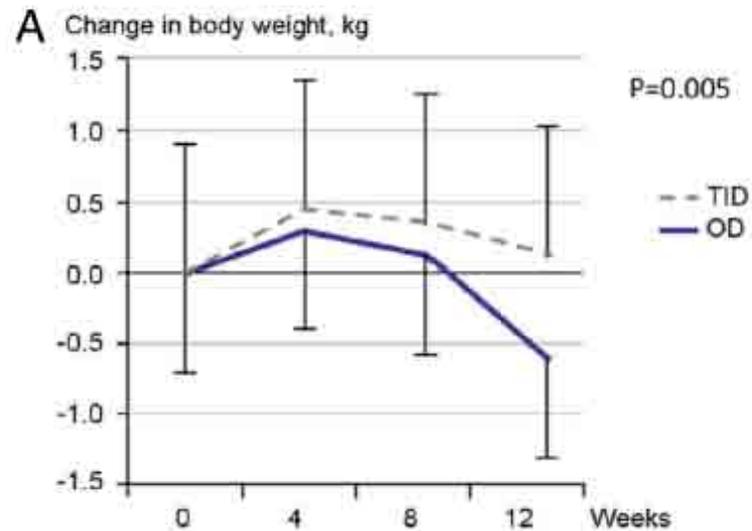
Improved Cortisol Exposure-Time Profile and Outcome in Patients with Adrenal Insufficiency: A Prospective Randomized Trial of a Novel Hydrocortisone Dual-Release Formulation

G. Johannsson, A. G. Nilsson, R. Bergthorsdottir, P. Burman, P. Dahlqvist, B. Ekman, B. E. Engström, T. Olsson, O. Ragnarsson, M. Ryberg, J. Wahlberg, B. M. K. Biller, J. P. Monson, P. M. Stewart, H. Lennernas, and S. Skrtic

- Pivotal, EMA protocol assistance
- Multicenter, randomized controlled trial in patients with primary AI
- N=64 randomized
- 2-way cross-over for 12 w
- Dual-release vs TID tablets same dose was compared
- No dosage changes allowed
- Objectives:
 - PK (1^o)
 - Safety and QoL



MIGLIORAMENTO DEL PESO CORPOREO E DELLA PRESSIONE ARTERIOSA



12 weeks: -0.7 kg; p=0.005

at 12 weeks: -5.5 mm Hg; p=0.0001

PAZIENTI DIABETICI (N=11)

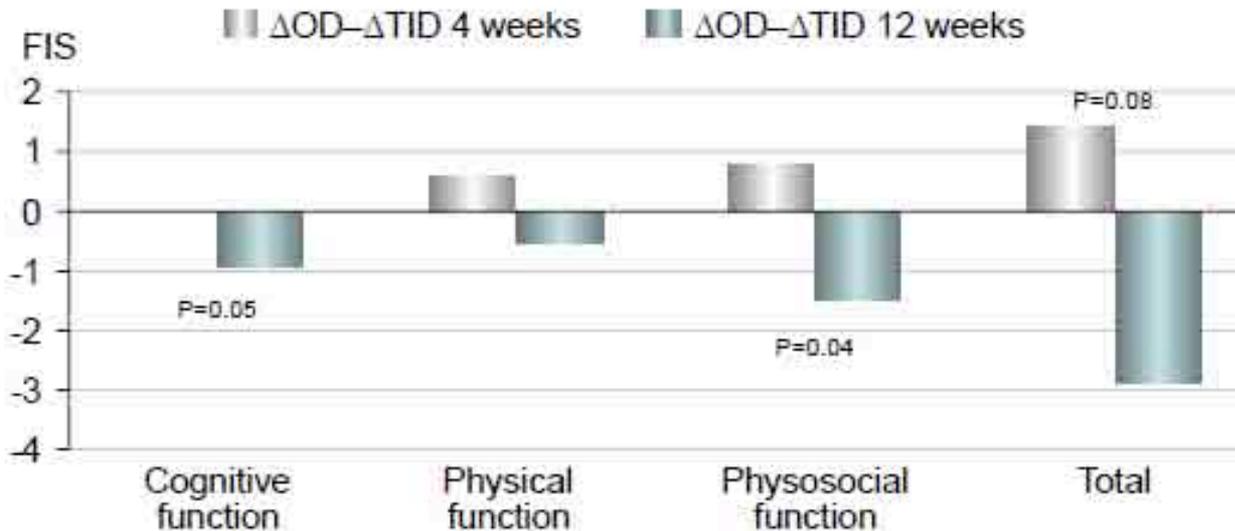
Difference Dual Release HC – T1D, diabetics at 12 weeks, n=11

(mean ± SD)

HbA1c	-0.6 ± 0.6 %	p<0.01
Body weight	-0.5 ± 1.1 kg	p=0.13
SBP	-10.3 ± 11.6 mm Hg	p<0.05
DBP	-3.5 ± 6.7 mm Hg	p=0.17

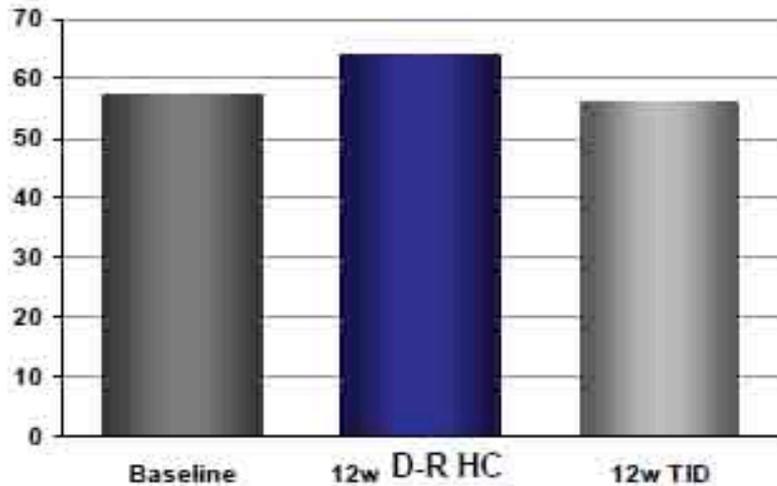
MIGLIORAMENTO NELLA QoL

- Consistent changes in QoL in favour of Dual-Release HC
- Well-being ($p=0.03$) (PGWB)
- Moodiness evening ($p=0.04$) and total ($p=0.04$) (VAS)



EFFETTI SUL METABOLISMO OSSEO

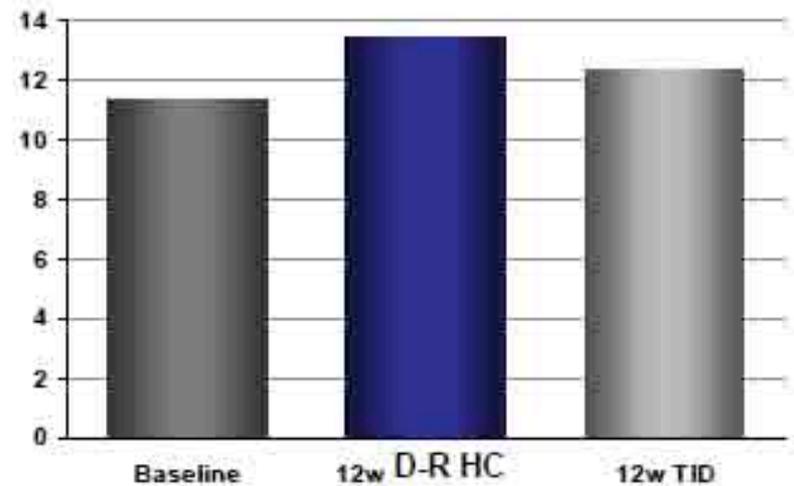
PINP ($\mu\text{g/L}$)



Dual-release HC – TID = $6.1 \pm 15.5 \mu\text{g/L}$,
 $p < 0.01$

Amino-terminal type I collagen propeptide (PINP)

Osteocalcin ($\mu\text{g/L}$)



Dual-release HC – TID = $0.7 \pm 4.5 \mu\text{g/L}$,
 $p = 0.2$

COMPLIANCE:

L' 85% dei pz preferiva DR HC all' HC TID

Of the patients participating in the 12 weeks cross-over study 85% reported the benefit of the Dual-Release HC preparation to be large or very large



HYDROCORTISONE “DUAL RELEASE”

- E' prescrivibile nei pazienti adulti affetti da insufficienza corticosurrenalica primitiva e secondaria (esclusi pazienti con aumentata motilità intestinale o con concomitanti infezioni retrovirali)
- E' somministrabile una sola volta al giorno al mattino a digiuno
- Sono disponibili compresse da 5 e da 20 mg
- La dose sostitutiva va personalizzata: normalmente la dose di mantenimento oscilla tra 20 e 30 mg/die, ma va sempre usata la dose minima necessaria
- E' disponibile in Italia dal Mese di Settembre 2012 grazie alla legge 648/96 che rende disponibili farmaci innovativi già in commercio in altre nazioni europee, a carico del SSN
- Dal Marzo 2013 il farmaco è disponibile in Italia con classe di rimborsabilità H (ospedaliero) vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti endocrinologi

Come passare ad idrocortisone a rilascio modificato e come comportarsi in caso di malattie intercorrenti

- Nel passaggio dalla terapia convenzionale di **idrocortisone a rilascio immediato** ad idrocortisone a rilascio modificato, si può somministrare una dose giornaliera totale identica.
- Nel passaggio dalla terapia convenzionale di **cortisone acetato o glucocorticoidi sintetici** a idrocortisone a rilascio modificato, si raccomanda una dose giornaliera bio-equivalente di idrocortisone compresse a rilascio modificato. Potrebbe essere necessario personalizzare ulteriormente la dose.
- **In situazioni gravi**, aumentare immediatamente la dose e sostituire idrocortisone orale con il trattamento parenterale.
- **Nella malattia intercorrente meno grave**, aumentare temporaneamente la dose giornaliera totale di idrocortisone compresse a rilascio modificato somministrando la dose di mantenimento due o tre volte al giorno con intervalli di 8 ± 2 ore.
- Una volta conclusosi l'episodio di malattia intercorrente, i pazienti possono tornare alla dose di mantenimento normale di idrocortisone compresse a lento rilascio.

LA NOSTRA ESPERIENZA



Lo “switch” dal trattamento con GCs convenzionali al trattamento con HC-DR ha indotto, un significativo miglioramento:

PAZIENTI CON SAI

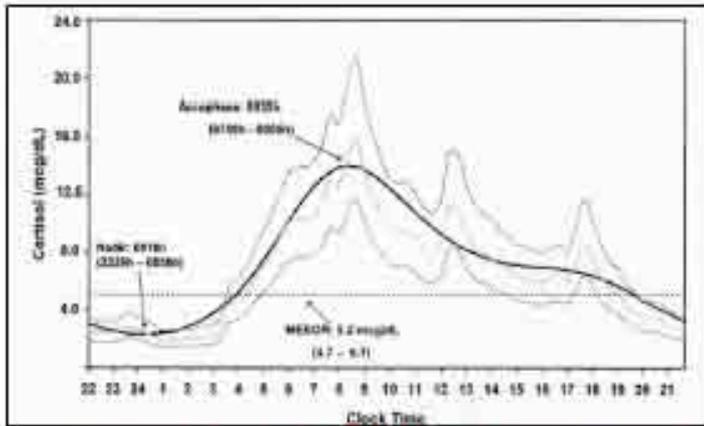
- Glicemia a digiuno
- Profilo lipidico
- Visceral adiposity index
- Qualità della vita
- Stato depressivo
- Compliance al trattamento

PAZIENTI CON CAH

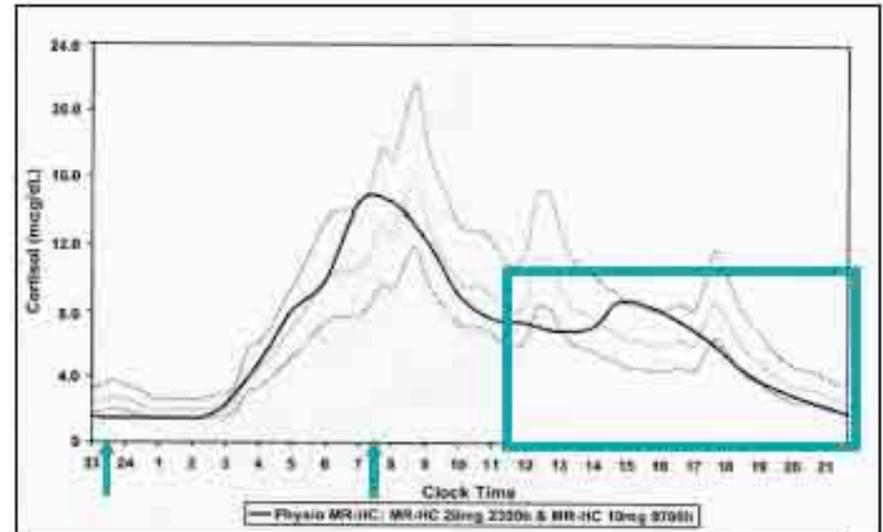
- Glicemia a digiuno
- HOMA-IR
- Insulinemia
- Colesterolo HDL
- Qualità della vita
- Stato depressivo
- Compliance al trattamento

mantenendo un ottimale controllo ormonale di malattia ed un buon profilo di sicurezza

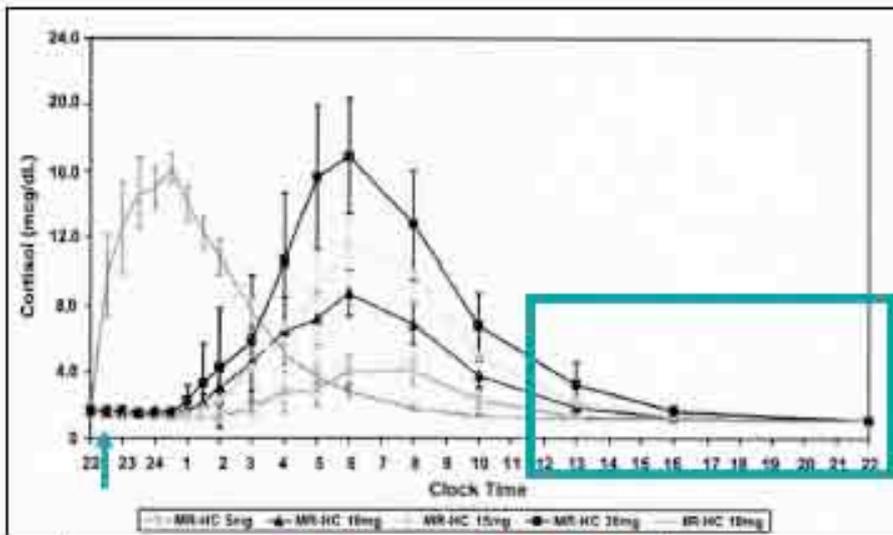
A MODIFIED RELEASE HYDROCORTISONE PREPARATION



Circadian Profile of cortisol



2 doses at 22:00 and at 07:00



1 dose at 22:00

Modified-Release Hydrocortisone to Provide Circadian Cortisol Profiles

JCEM 94:1548;2009

Miguel Debono, Cyrus Ghobadi, Amin Rostami-Hodjegan, Hiep Huatan, Michael J. Campbell, John Newell-Price, Ken Darzy, Deborah P. Merke, Wiebke Arlt, and Richard J. Ross

HYDROCORTISONE “MODIFIED RELEASE”: CHRONOCORT

E' attualmente ancora in fase II di sperimentazione

- Determina un incremento della cortisolemia a partire da 4h dopo l'assunzione orale, con un picco d'azione dopo 8h; richiede pertanto due somministrazioni giornaliere
- La dose maggiore (circa 20 mg) va assunta la sera (intorno alle h 22-23), in modo da garantire un fisiologico picco di cortisolo plasmatico al mattino (tra le h 6-7), al risveglio
- Una seconda dose minore (circa 10 mg) va assunta al mattino al risveglio, per garantire il fabbisogno giornaliero e mimare il secondo picco fisiologico di cortisolo delle prime ore pomeridiane
- Sono disponibili compresse da 5 e da 15 mg

GRAZIE



*Teresa Mannarino
Maria Cristina De Martino
Alessia Cozzolino
Davide Iacuaniello
Monica De Leo
Elisabetta Scarano
Renata S. Auriemma
Carolina Di Somma*

*Rosario Pivonello
Annamaria Colao
Gaetano Lombardi*



Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia,
Sezione di Endocrinologia,
"UNIVERSITA' FEDERICO II" NAPOLI