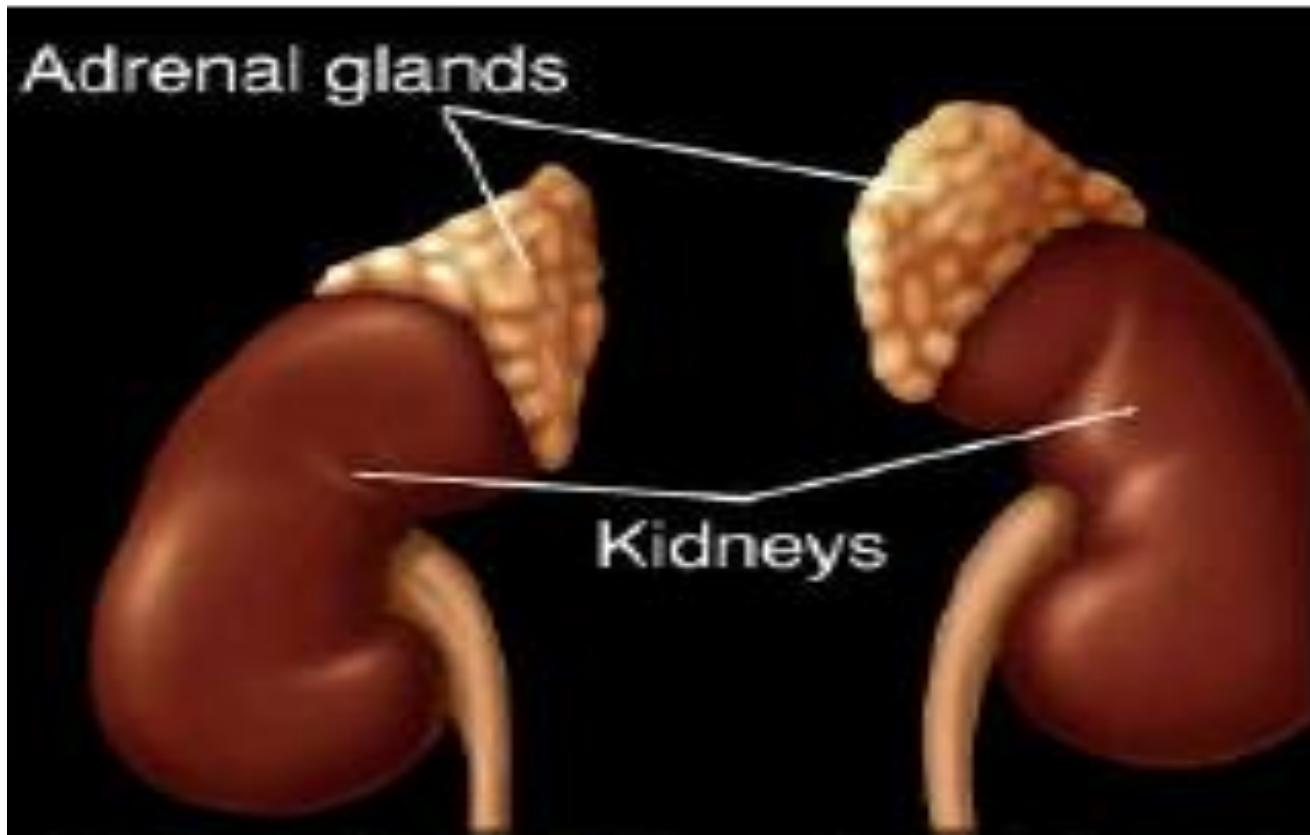


CORTICOSTEROIDI

- **Derivati steroidei del metabolismo del colesterolo a 21 atomi di carbonio**
- **Prodotti dal corticosurrene**



CORTICOSTEROIDI

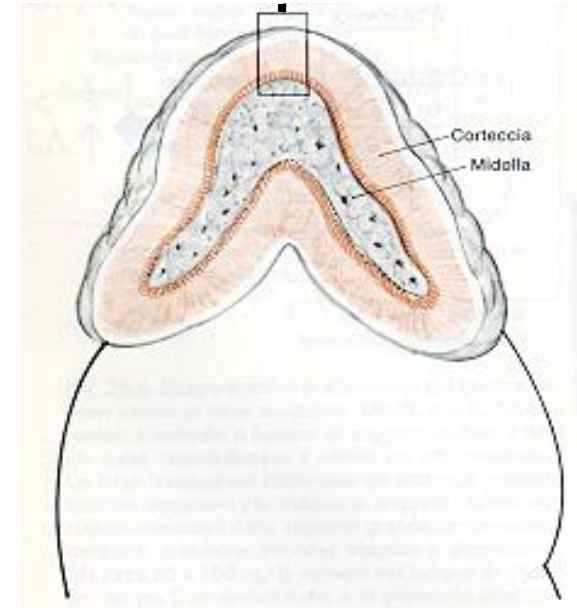
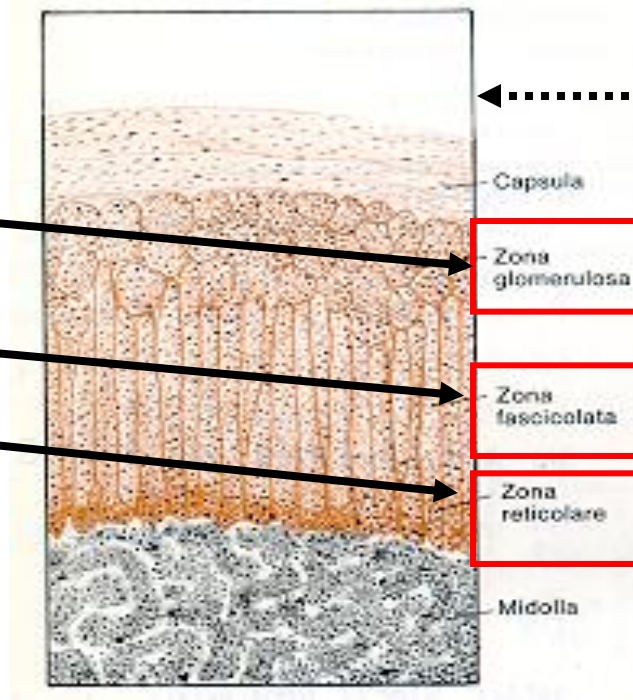
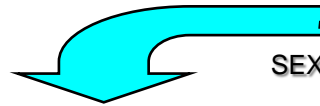
Aldosterone, DOC



Cortisolo,
Corticosterone



DHEA,
Androstenedione



Steroidi surrenatici

Molteplici azioni:

met glucidico, lipidico e proteico

mantenimento bilancio idro-salino

mantenimento omeostasi sistemi CV, immunitario, rene,
m scheletrico, sist endocrino e nervoso.

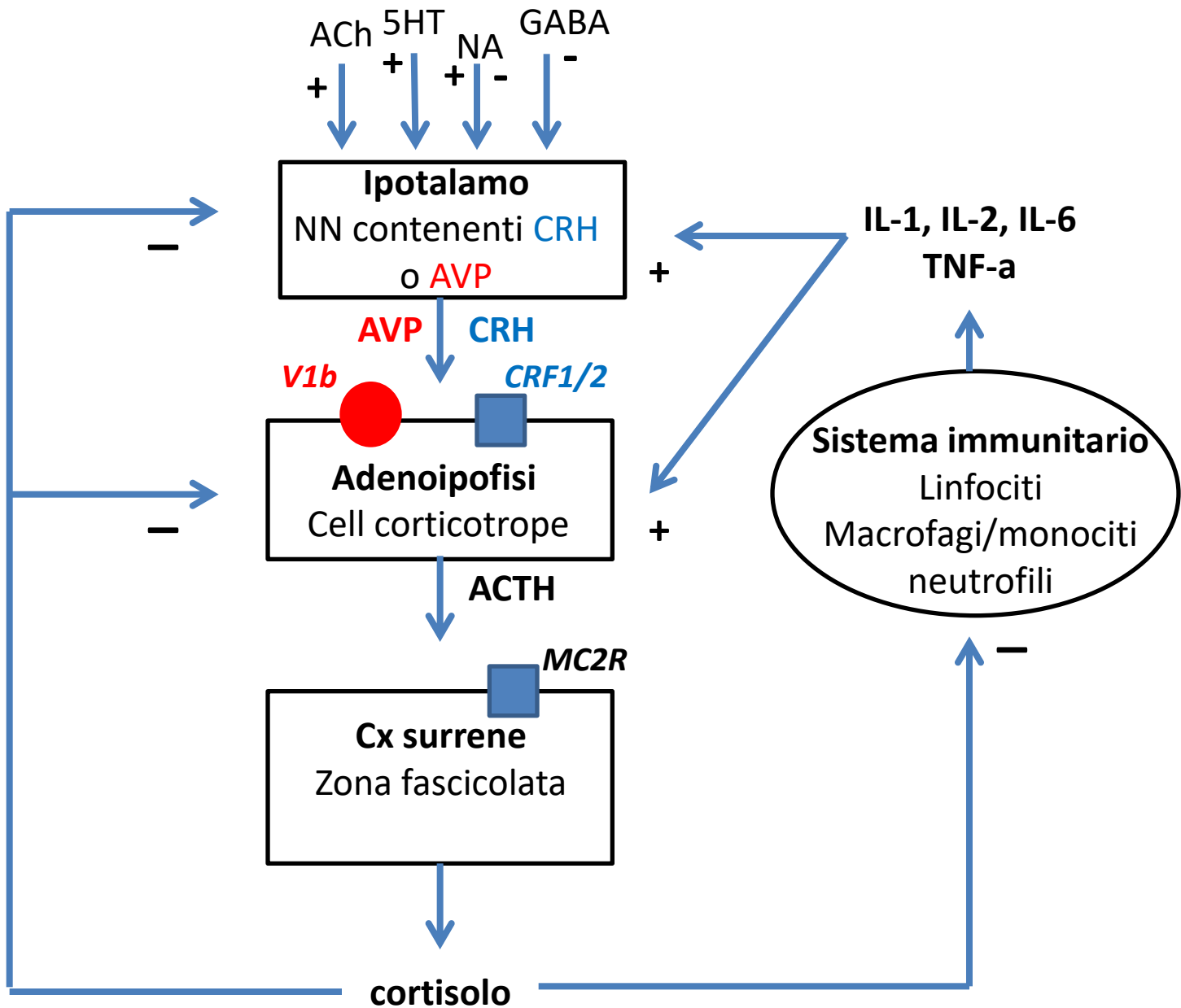
Azione adattogena: la corticale del surrene è essenziale
per la vita

Inoltre, azione concertata (permissiva) con altri ormoni
(lipolisi con catecolamine)

Mineralcorticoidi e glucocorticoidi:

Aldosterone dà ritenzione Na^+ senza effetti metabolici

Cortisolo dà ritenzione idrica (piccola) a dosi efficaci sul
metabolismo



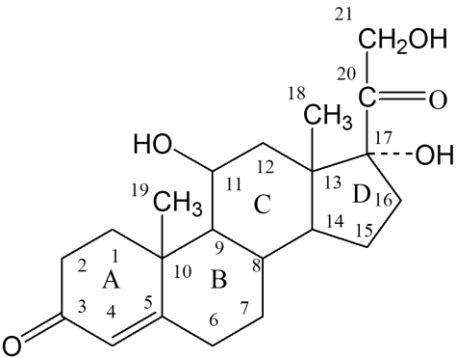
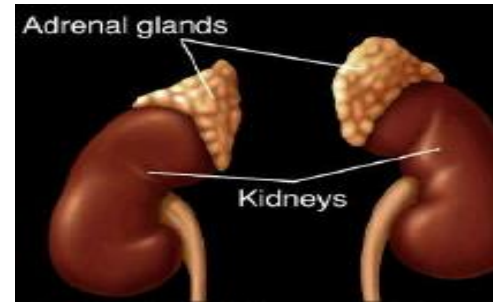
- La sintesi degli steroidi surrenalici è sotto il controllo dell'**ACTH (corticotropina)**, un peptide di 39 aa liberato (adenoipofisi) dall'idrolisi della POMC (assieme ad endorfine, MSH, lipocortina)
- ACTH lega MC2R (e ad alte dosi anche MCR1) un GPCR accoppiato a Gs (↑ cAMP) sulle cell adrenocorticotrope, inducendo aumento della sintesi e liberazione di ormoni:
 - ↑ mobilizz colesterolo (fase acuta)
 - ↑ trascrizione genica (fase cronica)
 - ↑ liberazione ormoni

- La sintesi di glucocorticoidi è sotto il controllo dell'asse HPA (ipotalamo-ipofisi-surrene):
- Il nucleo paraventricolare Ipotalamo libera:
 - CRH (CRF) che attraverso CRF1 e CRF2 (GPCR) stim sintesi e liberazione di ACTH dalle cell corticotrope dell'ipofisi
 - AV (arginina-vasopressina o ADH) che stimola (rec V1b) la liberazione (ma non la sintesi) di ACTH.
- **Ritmo circadiano** (max sintesi 8 am)
- **Feed-back negativo** (via rec GR: i GC stimolano sia il recettore mineralcorticoide, MR, che glucocorticoide, GR).
- Inibiz sia a livello ipotalamico che ipofisario.
- **Stress** (supera il feed back negativo)
- Alterazione dell'asse HPA e disturbi dell'umore

- ACTH
- Misure basali a scopi diagnostici
- Valutazione dell'integrità dell'asse HPA.
 - Somministrazione della cosintropina (analogo ACTH residui 1-24, somministrazione e.v. o i.m.).
- Somministrato anche il CRH ovino (corticolirelina) o umano

Inizi 1900

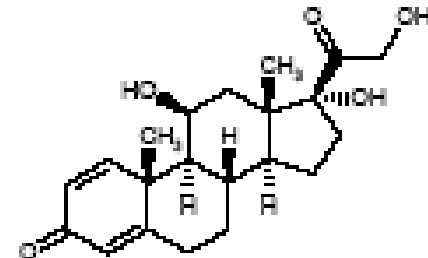
Estratti Naturali

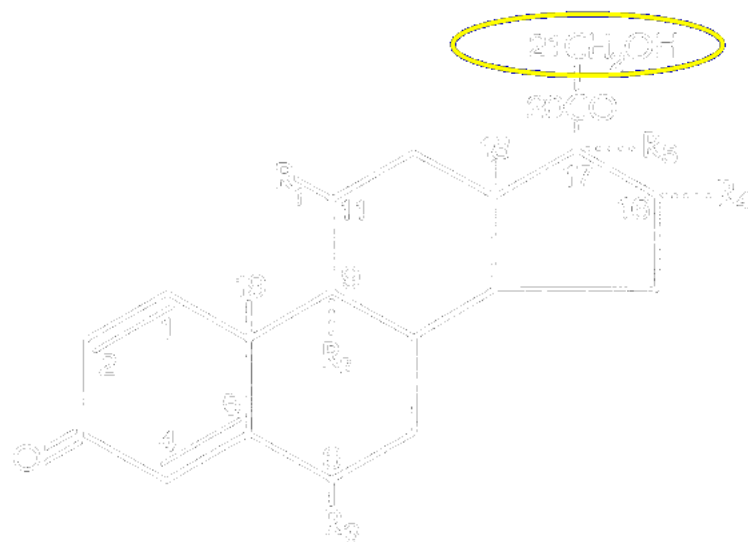
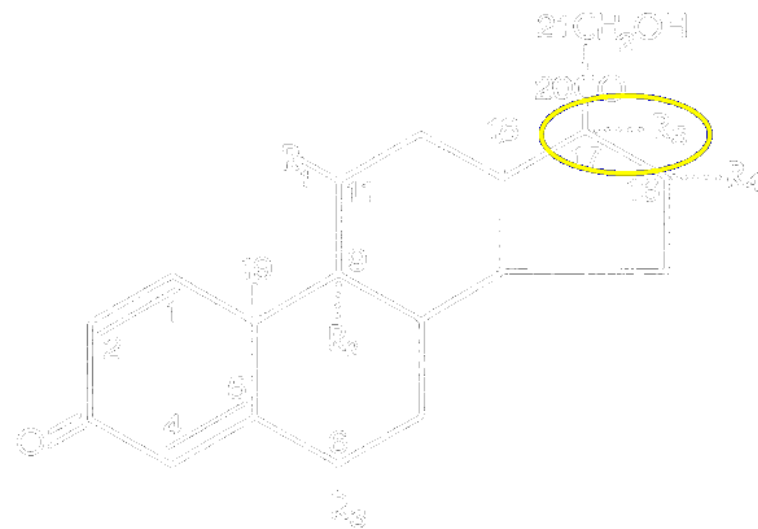
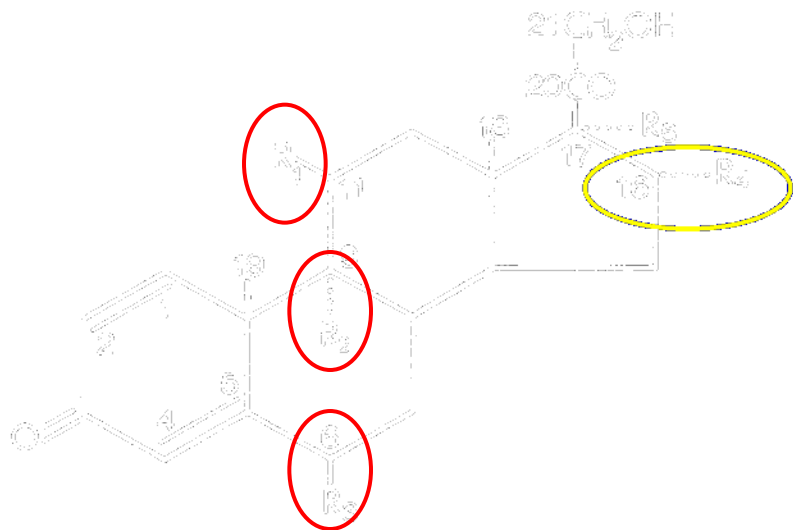


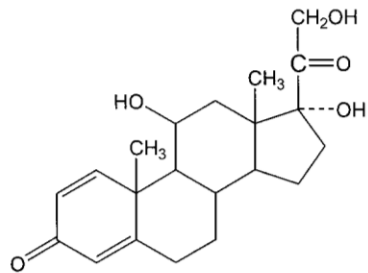
Metà 1900

Glucocorticoidi

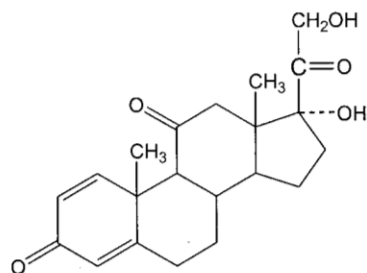
Farmaci sintetici



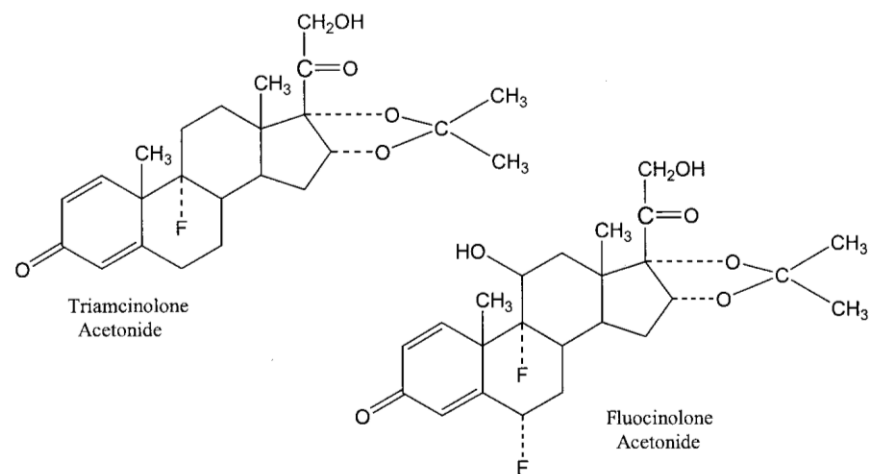




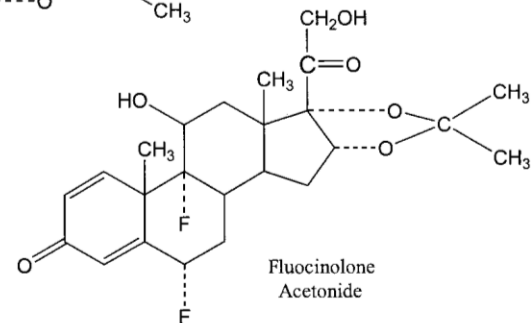
Prednisolone



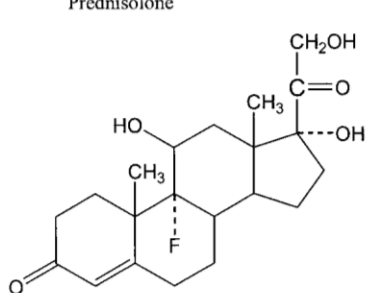
Prednisone



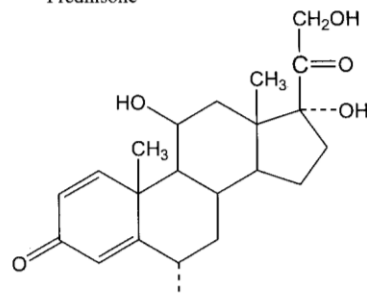
Triamcinolone
Acetonide



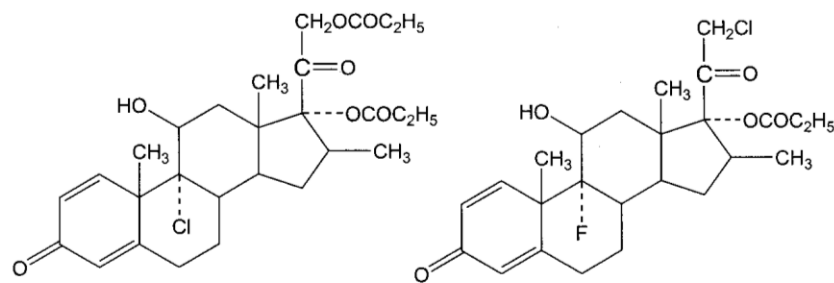
Fluocinolone
Acetonide



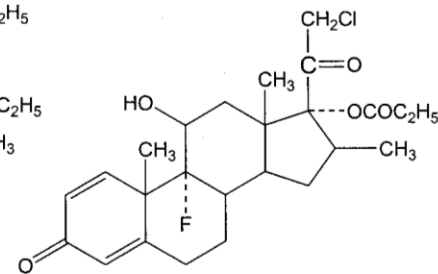
Fludrocortisone



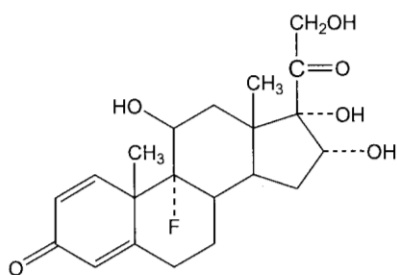
Metilprednisolone



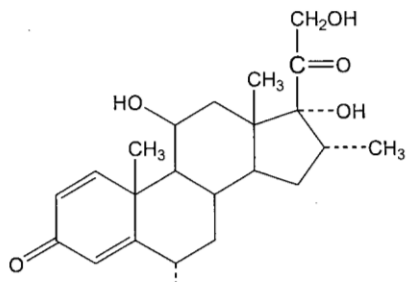
Beclometasone
Dipropionato



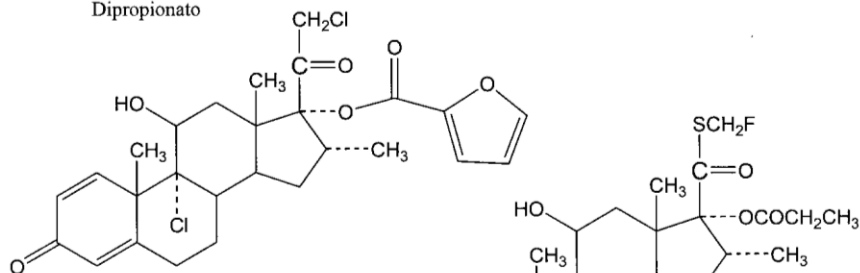
Clobetasolo-17-propionato



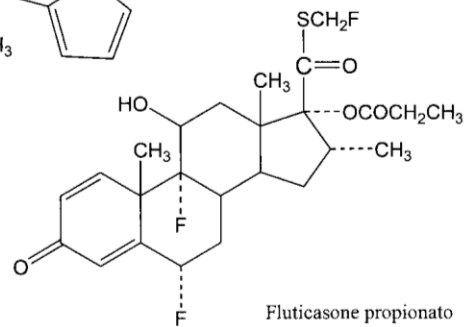
Triamcinolone



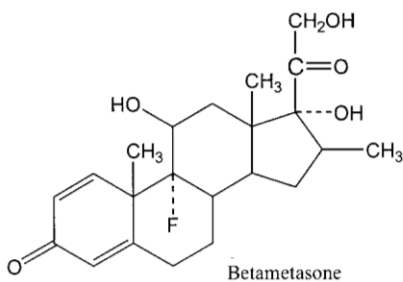
Parametasone



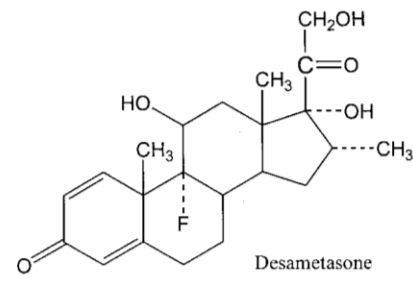
Mometasone
Furoato



Fluticasone propionato



Betametasono



Desametasone

effetti

- **Metabolismo:**
 - ↓ **captazione glucosio** nel tess adiposo, cute, timociti e leucociti, fibroblasti (trasloc trasportatori GLU dalla membrana ad un sito intracell) con effetti quali riduz massa muscolare, atrofia tess linfoide, assottigliamento cute, ...
 - ↑ catabolismo proteine
 - ↑ **gluconeogenesi**, a partire da aa e glicerolo (↑ espressione enzimi)
 - **Iperglicemia**
 - Lipolisi diretta e potenziamento dell'azione lipolitica di catecolamine e GH
 - Redistribuzione grasso corporeo

- **Bilancio idro-salino**
 - L'aldosterone è il + potente corticosteroide ad attività mineralcorticoide.
 - Azione su tubulo distale e dotti collettori dove aumenta il riass di Na⁺, elimina K⁺ e H⁺.
 - Anche i GC esercitano simili effetti. Eliminano acqua libera.
 - I GC riducono i depositi di Ca⁺⁺ (aumentano l'escrezione renale e riducono la captazione intestinale)
- **Sistema CV**
 - Aldosterone: **ipertensione** (indiretta, per ↑ riass Na⁺). Ma anche effetti diretti (aldosteronismo primario: aritmie, infarto, fibrosi cardiaca)
 - Potenziamiento della reattività vascolare a sost vasoattive (es iposurrenalismo: ridotta risposta ad AT e ADR).
 - **I GC (endogeni ed esogeni) danno ipertensione** (mecc non noti)
- **M scheletrico**
 - affaticabilità ed astenia in carenza di corticosteroidi.
 - **Atrofia muscolare** per tratt prolungati con corticosteroidi (miopatia steroidea)
 - Anche effetti indiretti (es da ipokaliemia)
- **SNC**
 - Effetti diretti: ↑ tono dell'umore (↑ dopamina) e senso di benessere. Ma anche insonnia, iperattività ed ipereccitazione, ansia e persino psicosi.
 - Deficit mnesici ad alte dosi (apoptosi ippocampale?)

- **Sangue**
- **Effetti a carico di eritrociti e leucociti**
- Nella anemia emolitica autoimmune i corticosteroidi riducono la lisi eritrocitaria
- GC: ↓ numero di **linfociti**, eosinofili, monociti e basofili, e ↑ leucociti pmn in circolo.
 - **Riduzione tumori sist linfatico. I glucocorticoidi innescano l'apoptosi.**
- **Effetti antinfiammatori** (da vari stimoli) e **immunosoppressivi** (umorale-es orticaria, e cellulo-mediata-es rigetto da trapianti)
- Stessi meccanismi per i 2 effetti, che coinvolgono l'inibizione della funzione dei leucociti.
- Ampio utilizzo clinico
- Inibizione dell'espressione e rilascio di varie citochine pro-infiammatorie (es IL-1, IL-6, TNF- α , interferone- γ).
- Anche inibiz espressione COX-2 e iNOS, istamina, ...
- Ruolo dei GC nella protezione da eccessiva attivaz sist immunitario ed infiammazione in condizioni di stress (traumi, infezioni, malattie)

PRINCIPALI ATTIVITA' DEI CORTICOSTEROIDI

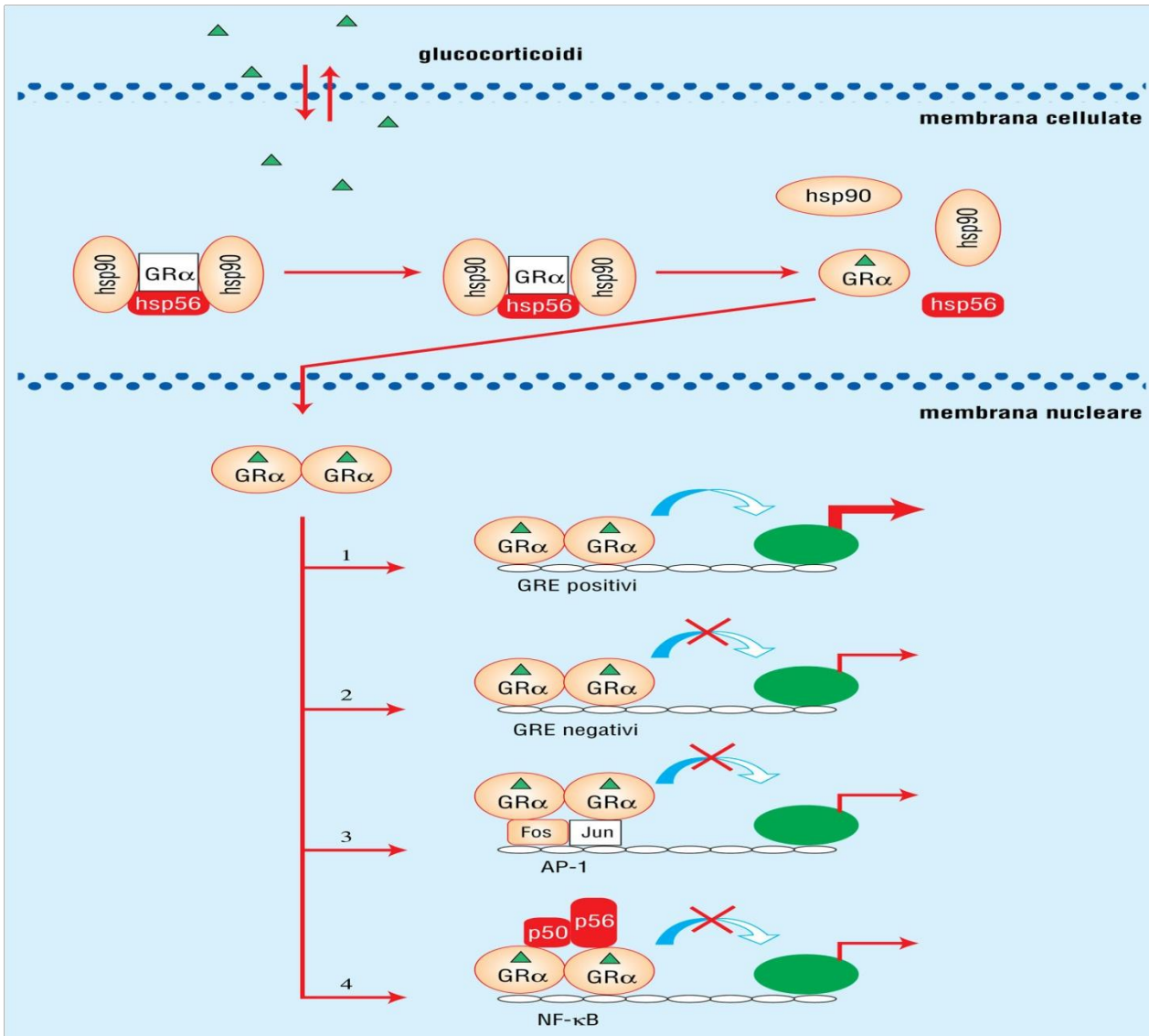
- **Attività antinfiammatoria**
- **Attività immunosoppressiva**

MECCANISMI D'AZIONE DEI GLUCOCORTICOIDI

- **Genomici**
 - **Transrepressione**
 - **Transattivazione**
 - **Sistema NF-kB**

- **Non Genomici**
 - **Attività fosfolipidi di membrana**
 - **Attivazione mGCR**
 - **Attivazione cGCR**

Meccanismo di azione



- Steroidi interagiscono con recettori citosolici ad alta affinità
- Formazione complesso steroidi-recettore
- Traslocazione nucleare e legame a elementi responsivi delle sequenze di DNA
- Repressione ed induzione della trascrizione di geni specifici

Meccanismo di azione

Trans-attivazione:

Lipocortina-1

β 2- recettori

IL-RII- IL1ra

I κ B α

Trans-inibizione:

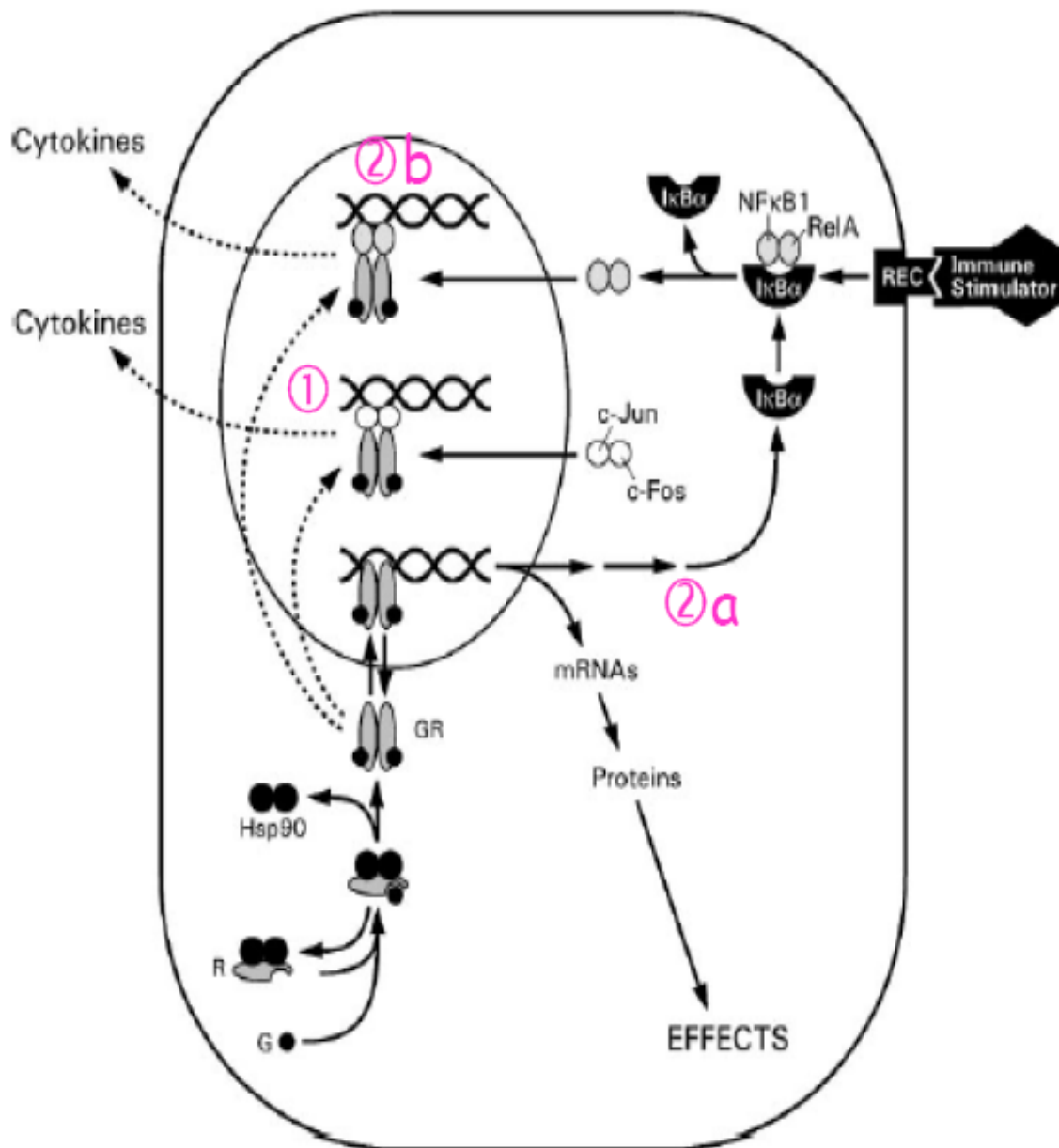
Citochine

Chemochine

Enzimi

Molecole di adesione

Meccanismo d'azione molecolare

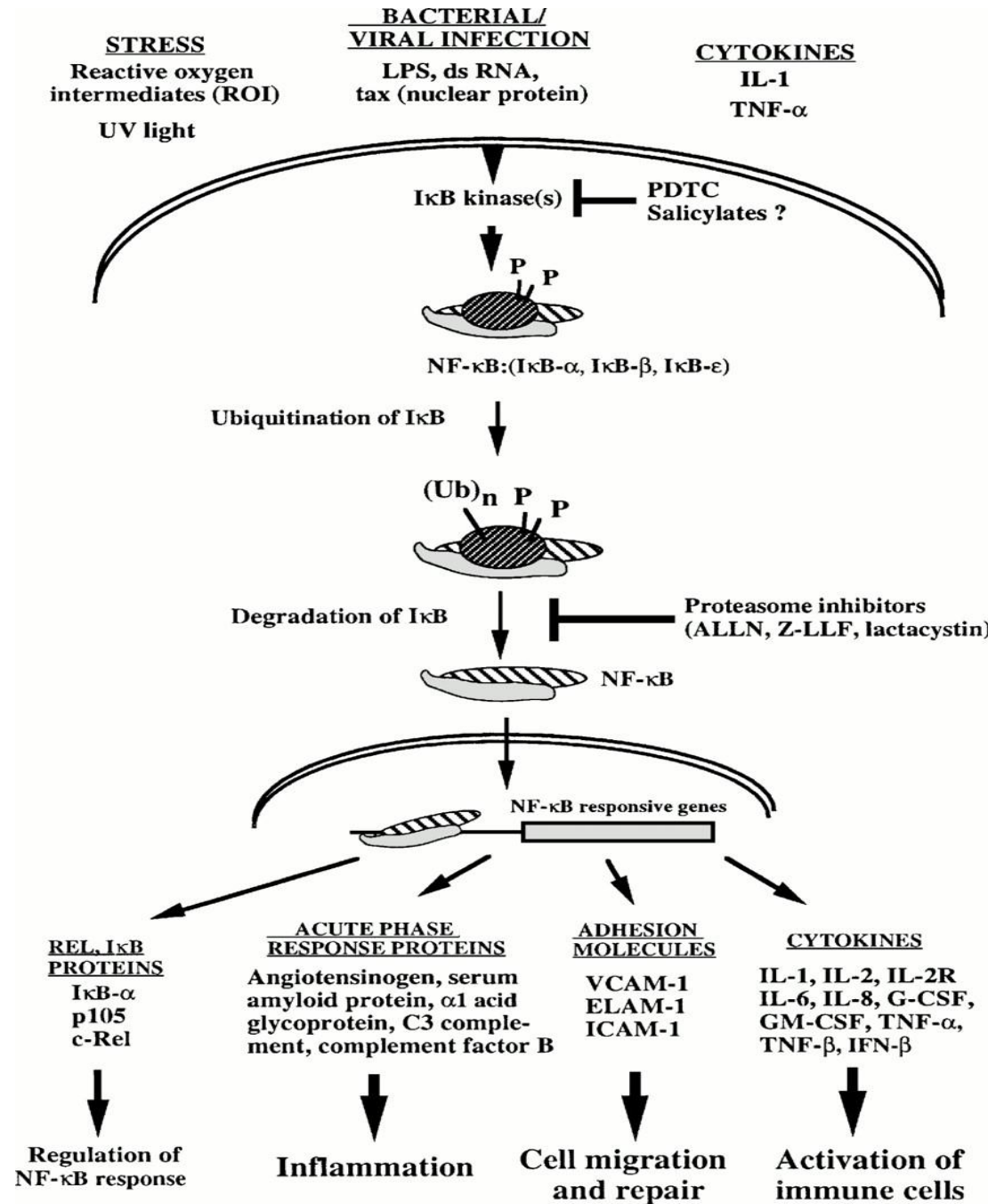
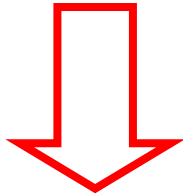


① Inibizione del legame di **AP1** (Fos/Jun) al DNA attraverso interazione tra proteine

②a Sintesi della proteina inibitoria **IκB** che sequestra **NFκB** nel citosol impedendone la traslocazione nel nucleo e l'induzione di geni

②b Interazione fisica tra **GR** e **NFκB** che impedisce l'espressione genica

Glucocorticoidi mediano repressione del pathway NF-κB



Pathway dell'NF-kB

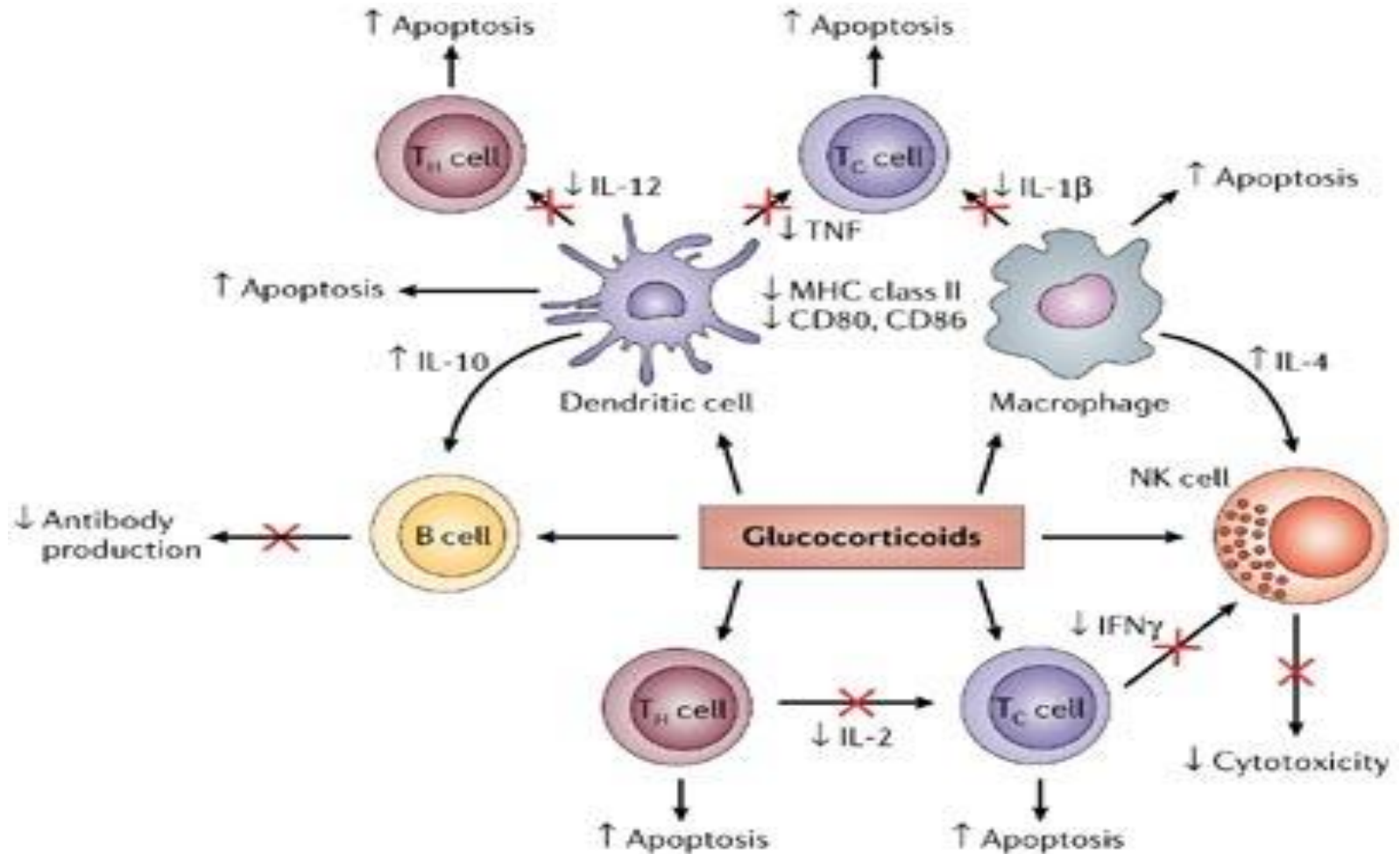
- **Importante nel controllo della risposta immune**
 - **Modulazione della sopravvivenza dei linfociti B**
 - ***Switching* isotipico (linfociti B in plasmacellule)**
 - **Proliferazione e differenziazione delle cellule T**
- **Stimolo dell'espressione della nitrossido sintasi (iNOS) e della ciclossigenasi (COX-2)**
- **Coinvolto nei processi di protezione dall'apoptosi cellulare, in risposta a danni del DNA**
- **Attivazione costitutiva, nell'artrite reumatoide e l'asma.**

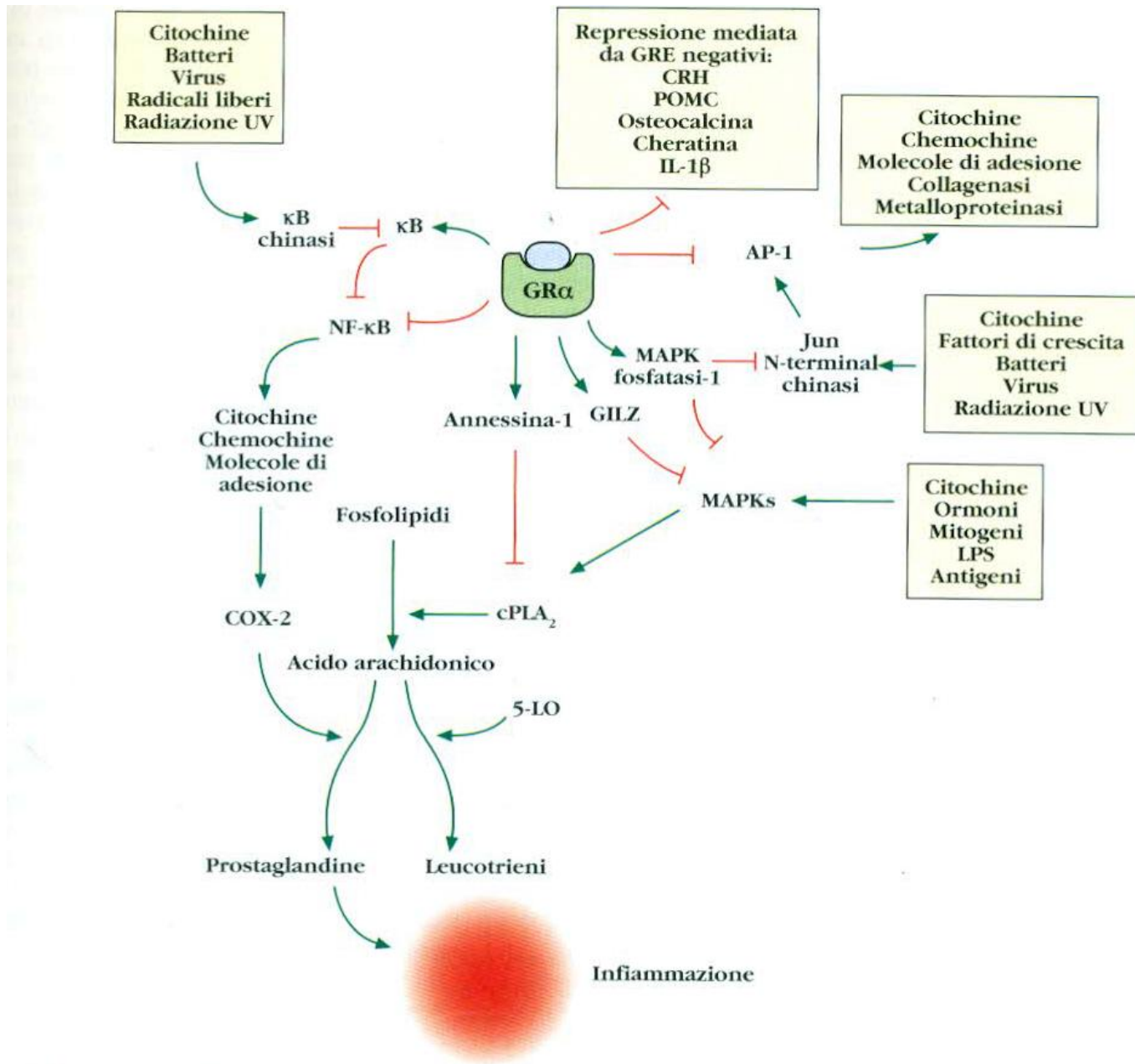
Effetti antinfiammatori della terapia con glucocorticoidi

- Inibizione fagocitosi da parte di neutrofili e monociti
- Inibizione produzione enzimi degradativi: collagenasi e attivatore del plasminogeno da parte di neutrofili e cellule sinoviali
- Inibizione produzione di linfocine infiammatorie e monocine, IL-1, tumor necrosis factor (TNF).

| Corticosteroid therapy | |
|---|---|
| Effect on | Physiological effects |
| ↓ IL-1, TNF- α , GM-CSF ↓ IL-3, IL-4, IL-5, IL-8 | ↓ Inflammation ↓ caused by cytokines |
| ↓ NOS | ↓ NO |
| ↓ Phospholipase A ₂ ↓ Cyclooxygenase type 2 ↑ Lipocortin-1 | ↓ Prostaglandins ↓ Leukotrienes |
| ↓ Adhesion molecules | Reduced emigration of leukocytes from vessels |
| ↑ Endonucleases | Induction of apoptosis in lymphocytes and eosinophils |

Modulazione della risposta immunitaria nell'asma





Glucocorticoidi sistemici

| | Dose equipotente (mg) | Potenza relativa glucocorticoide | Potenza relativa mineralcorticoide | Emivita eliminazione | Durata effetto (ore) |
|-------------------|------------------------------|---|---|-----------------------------|-----------------------------|
| Idrocortisone | 20 | 1 | 1 | 1.5-2 | 8-12 |
| Prednisone | 5 | 4 | 0.8 | 3.5 | 18-36 |
| Prednisolone | 5 | 4 | 0.8 | 3.5 | 18-36 |
| Metilprednisolone | 4 | 5 | 0.5 | 2-3 | 18-36 |
| Desametasone | 0.75 | 20-50 | 0 | 3.5 | 18-36 |
| Betametasone | 0.6 | 20-50 | 0 | 4 | 18-36 |

FARMACOCINETICA

- ✓ Ottima Biodisponibilità per os (c.ca = via EV)
- ✓ Cmax raggiunta in 1 h
- ✓ Elevato Legame a Prot. Plasm. (α -globulina, CBG, transcortina)
- ✓ Metabolismo epatico (citocromo P450)

FORTE VARIABILITÀ NELLE
CONCENTRAZIONI PLASMATICHE:



ETÀ, SESSO

STATO EMODINAMICO (ARDS, Shock)

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE CitP450: inibitori
(nifedipina, warfarin) induttori (omeprazolo, barbiturici)

Usi terapeutici

- Consideraz generali:
 - una singola somm di corticosteroide, o una terapia < 1 settimana sono in genere ben tollerate.
 - Se la terapia > 1 settimana, partire dalla minima dose. Scalare alla sospensione
- **Terapia sostitutiva**
 - **Insuff surrenalica acuta** (potenz fatale), in genere a carico del surrene, e conseguenza della brusca sospensione terapia alte dosi/ o lungo termine con GC
 - **Insuff surrenalica cronica:**
 - primitiva (es m di Addison): fludrocortisone (è anche MC)
 - Secondaria: è suff un GC
 - **Iperplasia surrenalica congenita.** Da deficit genetico enzimatico (in genere CYP21) con ridotta produzione di cortisolo ed aumentato rilascio ACTH e attivaz HPA.

• **Patologie non endocrine**

- **Malattie infiammatorie reumatiche** (es LES, vasculiti) anche in associazione a immunosoppressivi (METOTREXATO). Artrite reumatoide, ma solo di 2 scelta.
- Se sintomi localizzati, infiltrazioni locali (ogni 3 mesi, almeno, per evitare danni alle articolazioni)
- **Malattie renali** (es s nefrosica, glomerulonefrite)
- **Patologie allergiche** (per os, e.v). Intranasale es riniti allergiche
- **Asma bronchiale e BPCO** (per os o via inalatoria). Acuto e cronico
- **Malattie infettive (alcune)**: polmonite da *P. carinii* in pz HIV, o meningite da *H influenzae*.
- **Patologie infiammatorie oculari** (ma rischio di ↑ p endoculare). Congiuntivite batterica, virale o micotica: effetto di mascheramento dell'infezione.

- **Cute:** dermatiti infiammatorie. app topica: un bendaggio occlusivo potenzia l'effetto ma rischio di ass sistemico anche somm sistemica nelle forme gravi.
- **Patologie GI:** malattie infiammatorie GI (colite ulcerosa e m di Crohn). **Budesonide** (rapidamente inattivato nel primo passaggio): minori eff sistemici
- **Patologie epatiche.** Epatiti autoimmuni. Dibattuta l'utilità nell'epatopatia alcolica
- **Chemioterapia antitumorale.** Effetti antilinfocitari (linfomi, leucemia linfatica acuta). Più comunemente nella terapia combinata.
- Altri impieghi: traumi spinali acuti, trapianto d'organo,

Glucocorticoidi sistemici

Effetti collaterali:

Inibizione dell'asse ipofisi-ipotalamo-surrene

Ipertensione arteriosa

Osteoporosi

Diabete mellito

Cataratta

Obesità

Irsutismo

Grave ritardo di crescita staturale

Debolezza muscolare

Assottigliamento cutaneo

Ritenzione di liquidi

Disturbi psichici

-La sospensione improvvisa di una terapia prolungata con alte dosi di corticosteroidi può causare insufficienza surrenalica acuta

- La somministrazione di alte dosi per brevi periodi (fino ad una settimana) causa trascurabili reazioni avverse.

Interazioni farmacocinetiche dei glucocorticoidi (I)

Assorbimento

- Composti antiacidi riducono la biodisponibilità del prednisone

Distribuzione

-Competizione tra glucocorticoidi per siti di legame della transcortina con conseguente spiazzamento

Interazioni farmacocinetiche dei glucocorticoidi (II)

Metabolismo ed escrezione

- Fenobarbital e carbamazepina aumentano la escrezione di metilprednisolone (5 volte) e prednisolone (2 volte)
- Efedrina, fenitoina, rifampicina aumentano la eliminazione dei glucocorticoidi
- Estrogeni inibiscono il metabolismo dei glucocorticoidi e aumentano i livelli di transcortina
- Macrolidi (eritromicina e troleandomicina) inibiscono il metabolismo dei glucocorticoidi

Interazioni farmacodinamiche dei glucocorticoidi

In corso di terapia con glucocorticoidi è necessario aumentare le dosi di insulina, ipoglicemizzanti orali, antipertensivi, antiglaucomatosi, sedativi ed antidepressivi.

Antagonismo dell'effetto di blocco neuromuscolare indotto dai curarici (meccanismo non definito).

Freuenza degli effetti indesiderati in relazione alla durata del trattamento

Effetti subacuti (settimane)

Frequenti

Aumento di peso

Alterazione dell'umore

Intolleranza al glucosio

Soppressione surrenalica

transitoria

Sporadici

Reazioni anafilattiche

Ipertrigliceridemia

Ulcera peptica

Pancreatite acuta

Frequenza degli effetti indesiderati in relazione alla durata del trattamento

Effetti ritardati (mesi, anni)

Frequenti

Obesità del tronco

Fragilità cutanea

Miopatia

Osteoporosi

Arresto della crescita

Soppressione surrenalica

Sporadici

Necrosi asettica dell'osso

Cataratta

Glaucoma

Ipertensione

Infezioni opportunistiche

Infezioni opportunistiche più frequenti in corso di terapia con glucocorticoidi

Batteri: Tubercolosi, Stafilococchi, Listeria, Gram-negativi

Virus: Varicella, Citomegalovirus, Herpes Zoster, Herpes Simplex

Miceti: Candida, Aspergillo, Criptococco, Nocardia

Parassiti: Toxoplasmosi, Malaria, Ameba, Pneumocistosi

Controindicazioni all'utilizzo dei glucocorticoidi

- **Ulcera peptica**
- **cardiopatie, ipertensione arteriosa, insufficienza cardiaca congestizia**
- **insufficienza renale**
- **stati di immunodeficienza**
- **infezioni batteriche o da herpes simplex**
- **psicosi**
- **osteoporosi, diabete e glaucoma.**

