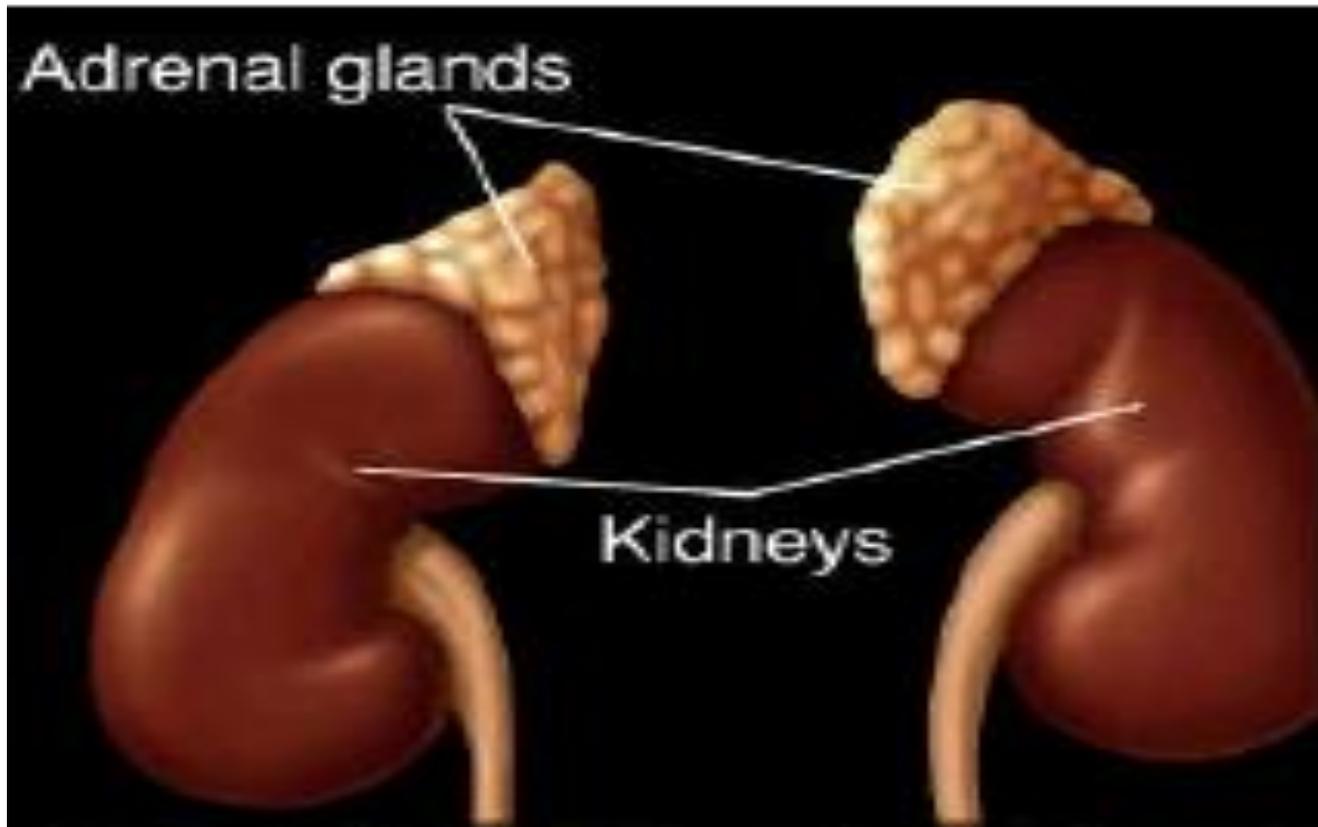


# CORTICOSTEROIDI

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



# CORTICOSTEROIDI

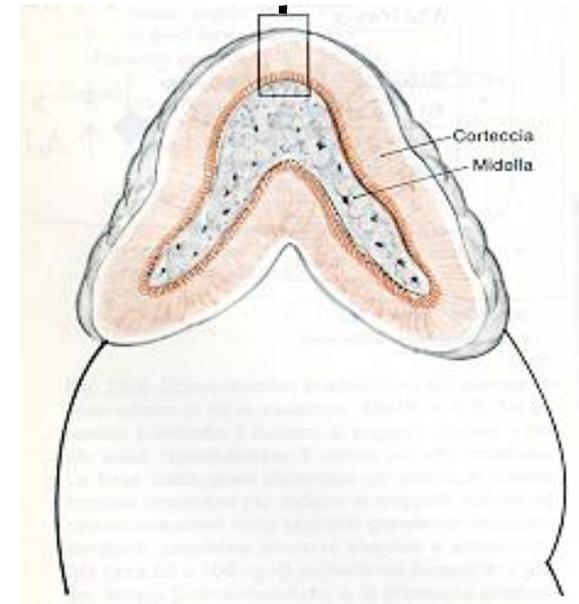
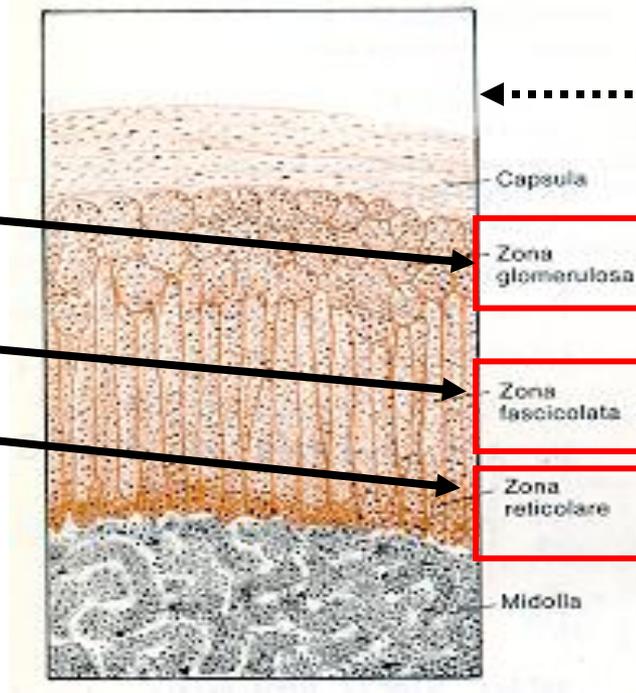
Aldosterone, DOC



Cortisolo,  
Corticosterone



DHEA,  
Androstenedione



# Steroidi surrenalici

Molteplici azioni:

met glucidico, lipidico e proteico

mantenimento bilancio idro-salino

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

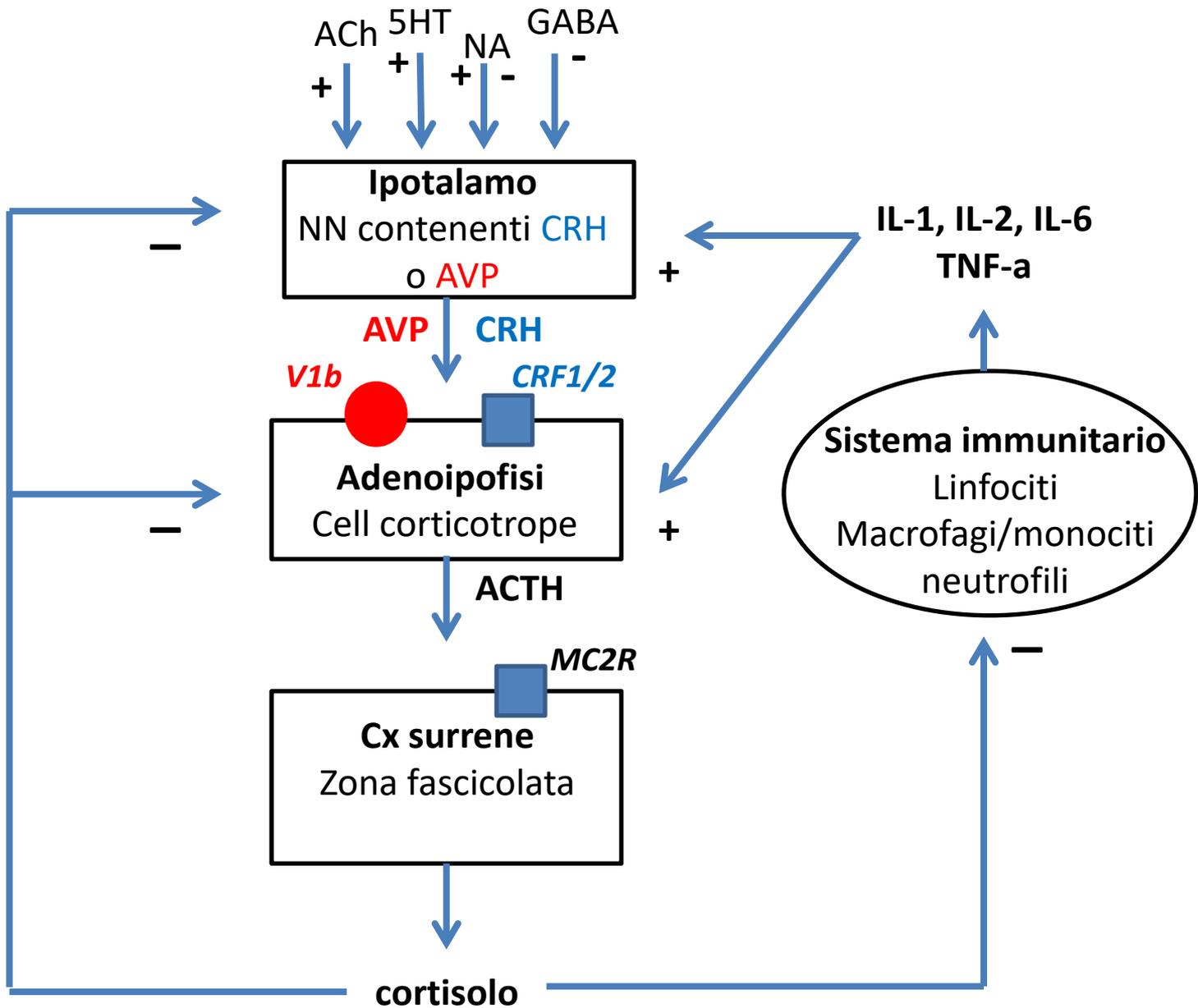
**Azione adattogena:** la corticale del surrene è essenziale  
per la vita

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

Mineralcorticoidi e glucocorticoidi:

Aldosterone dà ritenzione  $\text{Na}^+$  senza effetti metabolici

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



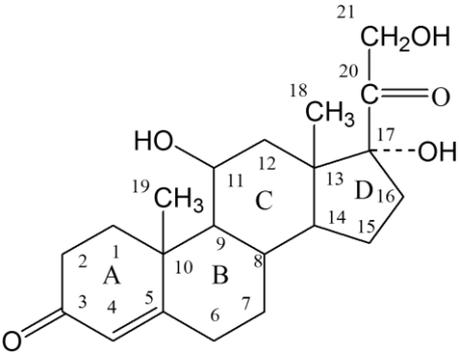
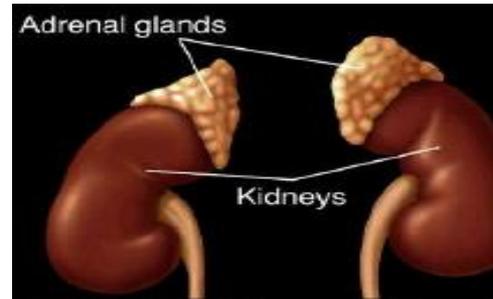
- La sintesi degli steroidi surrenalici è sotto il controllo dell'**ACTH (corticotropina)**, un peptide di 39 aa liberato (adenoipofisi) dall'idrolisi della POMC (assieme ad endorfine, MSH, lipocortina)
- ACTH lega MC2R (e ad alte dosi anche MCR1) un GPCR accoppiato a Gs (↑ cAMP) sulle cell adrenocorticotrope, 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.
  - Somm la cosintropina (analogo ACTH residui 1-24, somm e.v. o i.m.).
- Somministrato anche il CRH ovino (corticolrelina) o umano

Inizi 1900

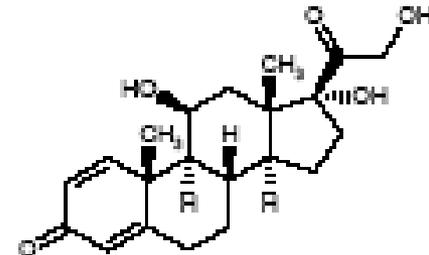
Estratti Naturali

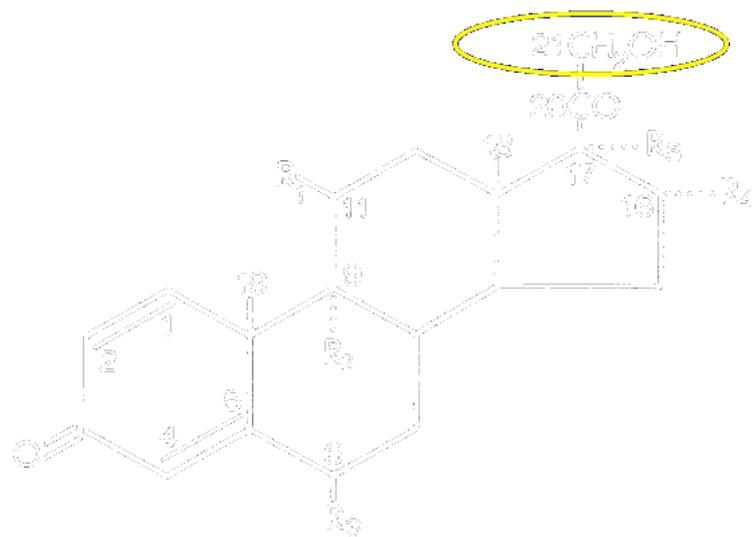
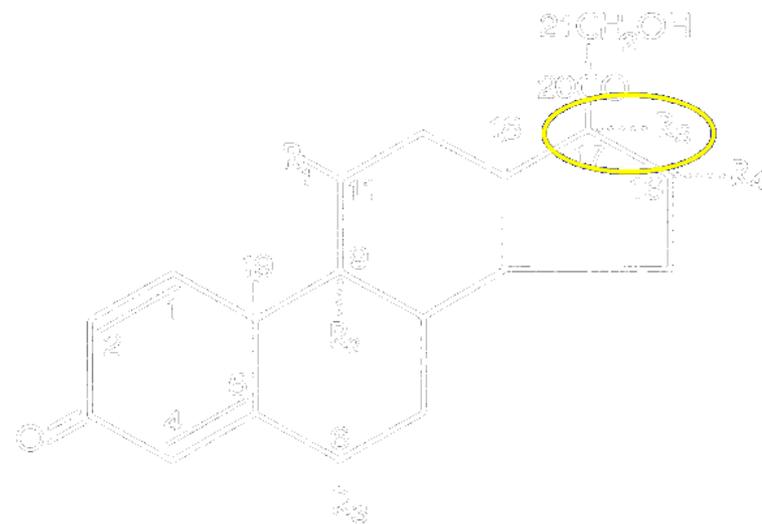
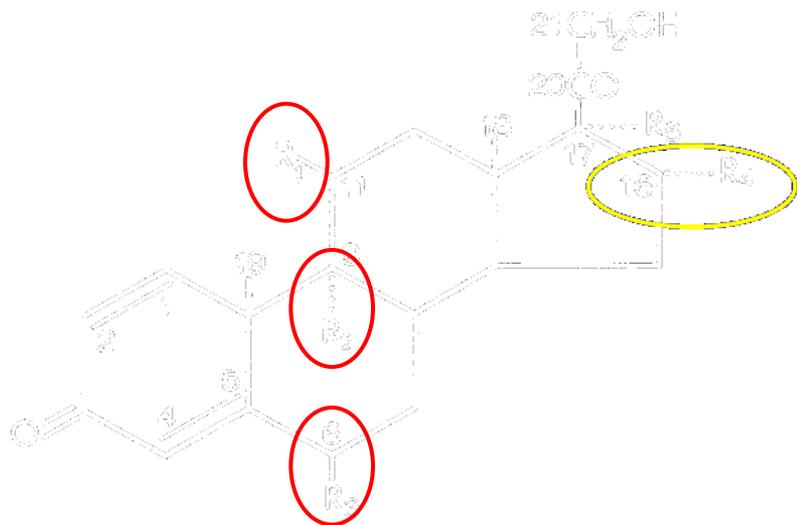


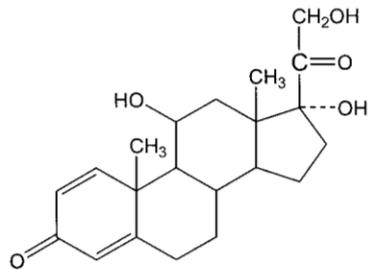
Metà 1900

Glucocorticoidi

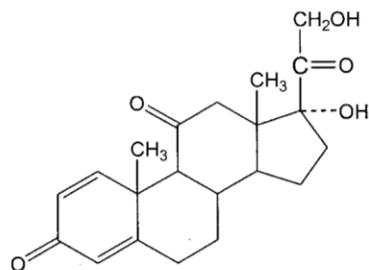
Farmaci sintetici



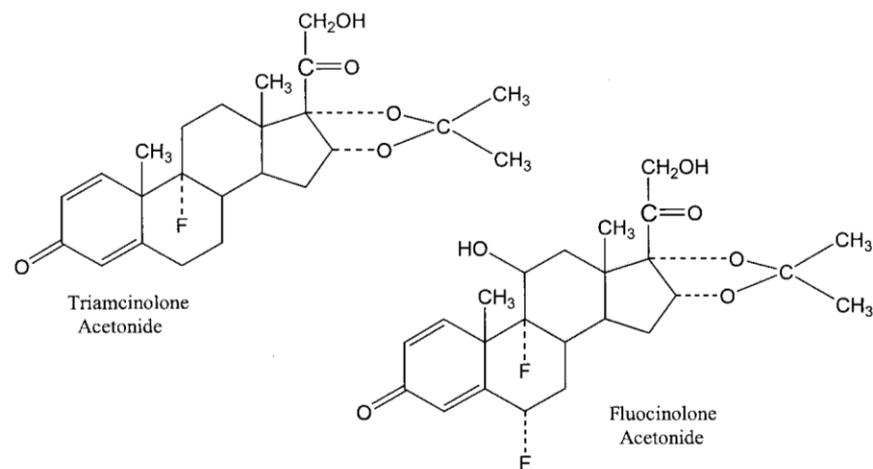




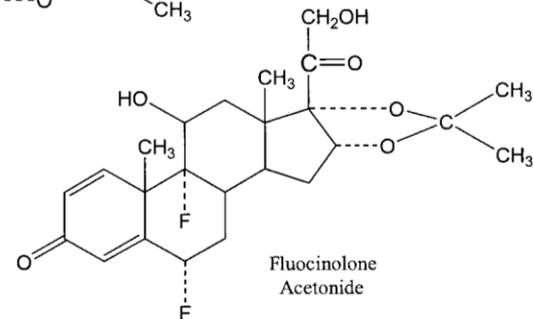
Prednisolone



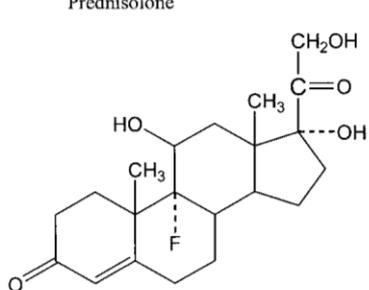
Prednisone



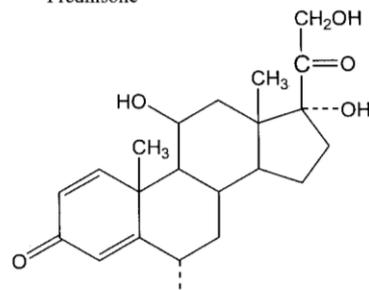
Triamcinolone  
Acetonide



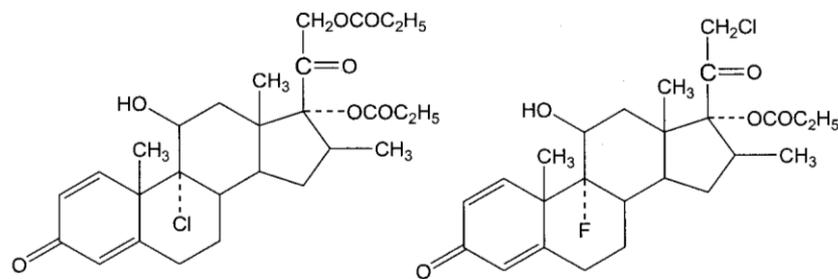
Fluocinolone  
Acetonide



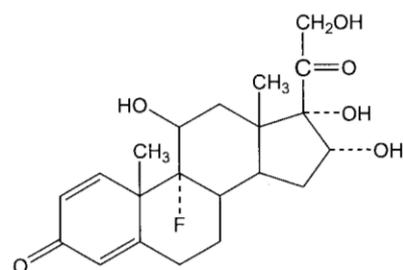
Fludrocortisone



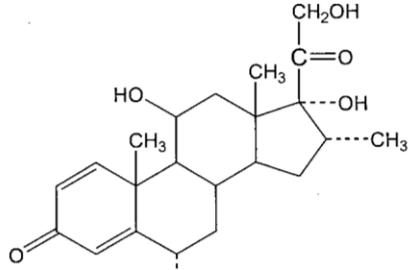
Metilprednisolone



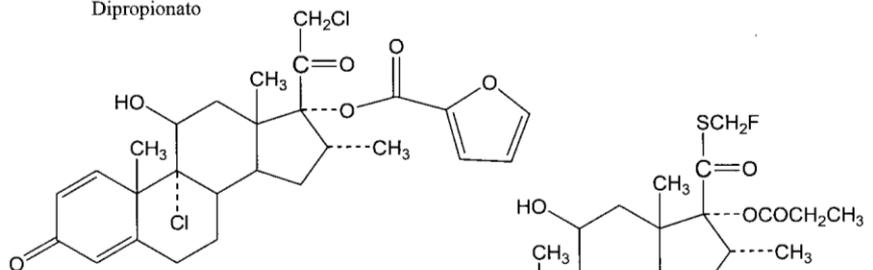
Clobetasolo-17-propionato



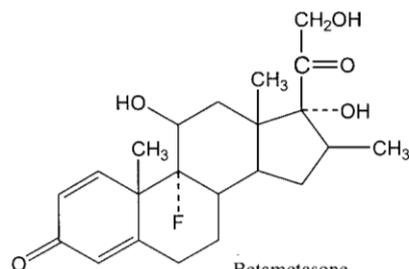
Triamcinolone



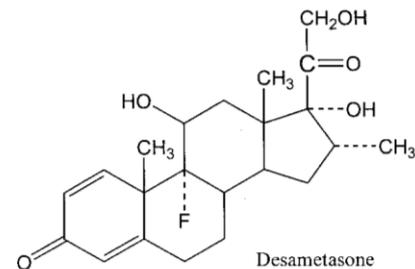
Parametasone



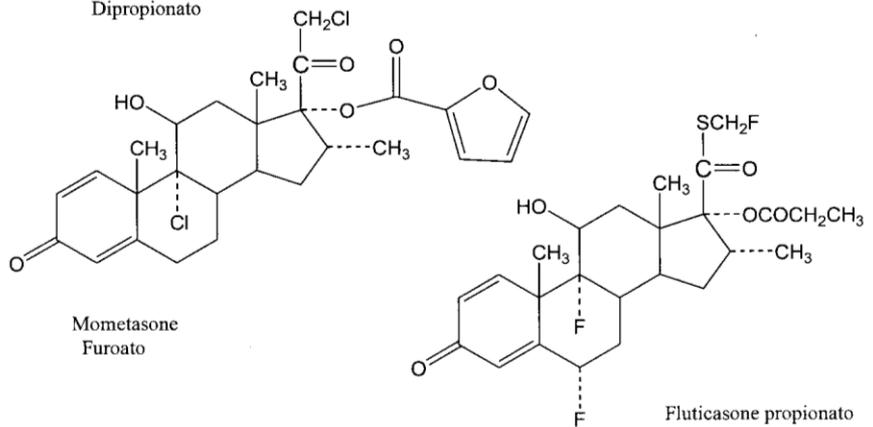
Beclometasone  
Dipropionato



Betametasonone



Desametasone



Mometasone  
Furoato

Fluticasone propionato

# 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<sup>+</sup>, elimina K<sup>+</sup> e H<sup>+</sup>.
  - Anche i GC esercitano simili effetti. Eliminano acqua libera.
  - I GC riducono i depositi di Ca<sup>++</sup> (aumentano l'escrezione renale e riducono la captazione intestinale)
- **Sistema CV**
  - Aldosterone: **ipertensione** (indiretta, per ↑ riass Na<sup>+</sup>). 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- $\alpha$ , interferone- $\gamma$ ).
- 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)

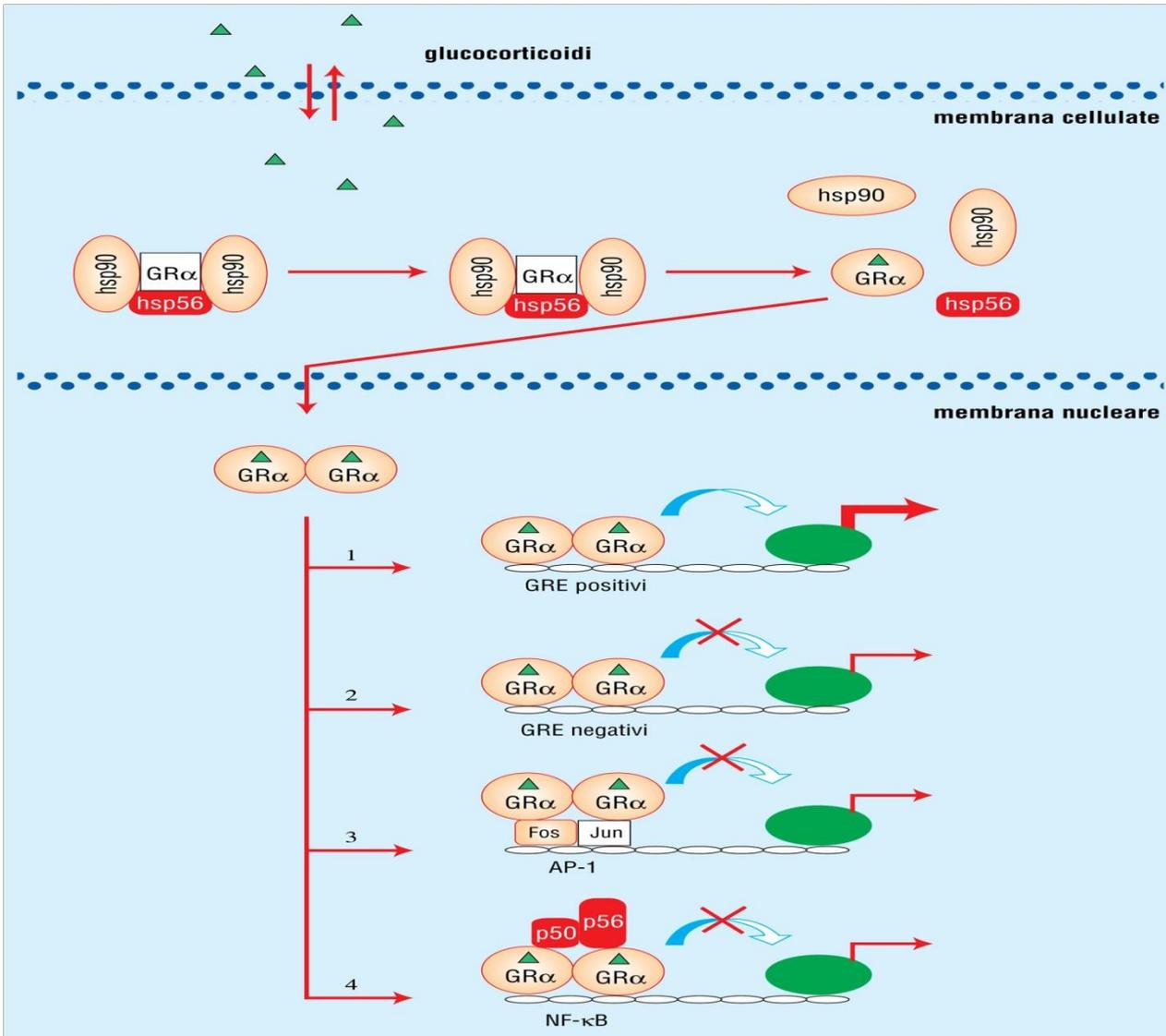
# **PRINCIPALI ATTIVITA' DEI CORTICOSTEROIDI**

- **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

$\beta$ 2- recettori

IL-RII- IL1ra

I $\kappa$ B $\alpha$

Trans-inibizione:

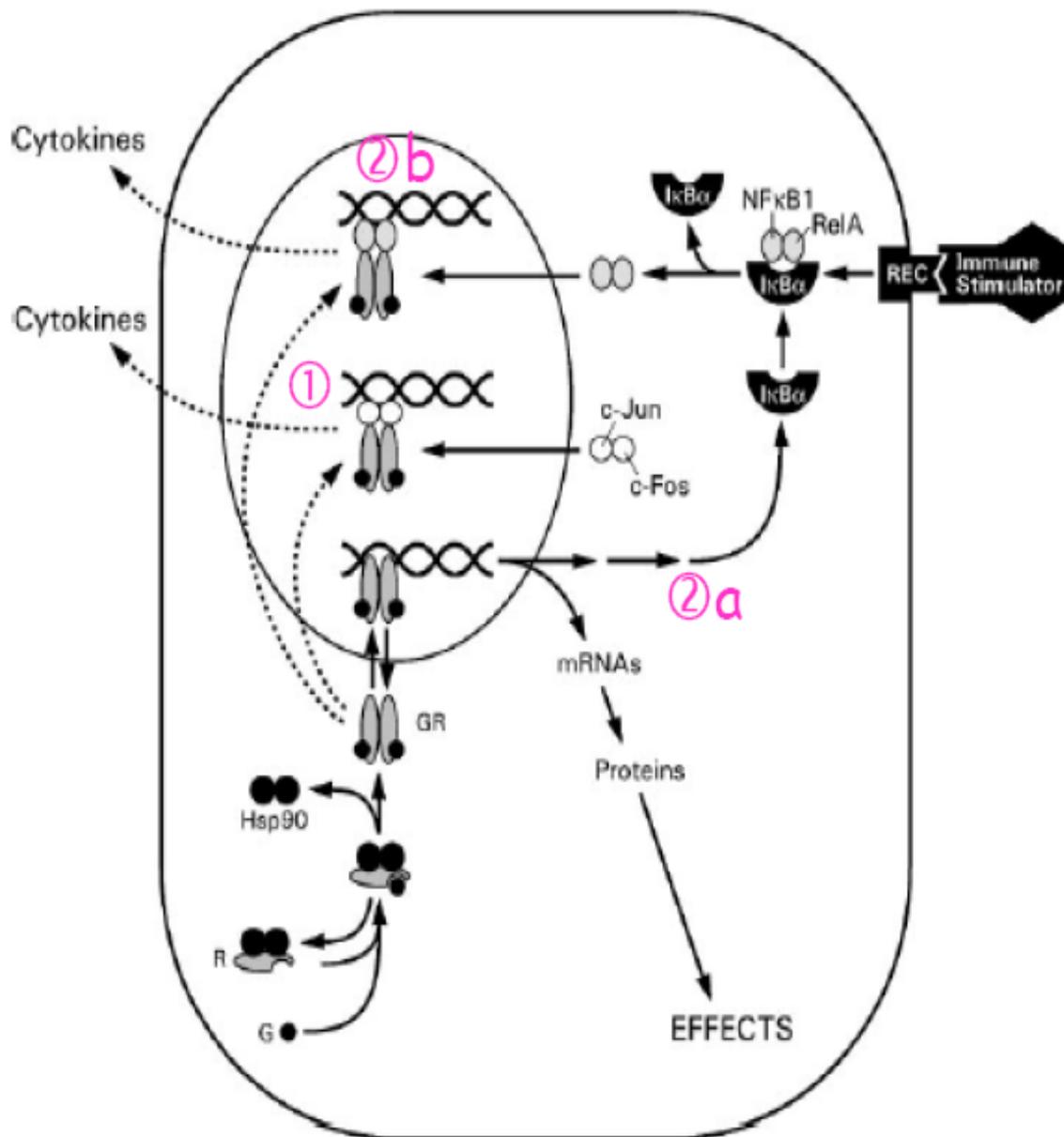
Citochine

Chemochine

Enzimi

Molecole di adesione

# Meccanismo d'azione molecolare

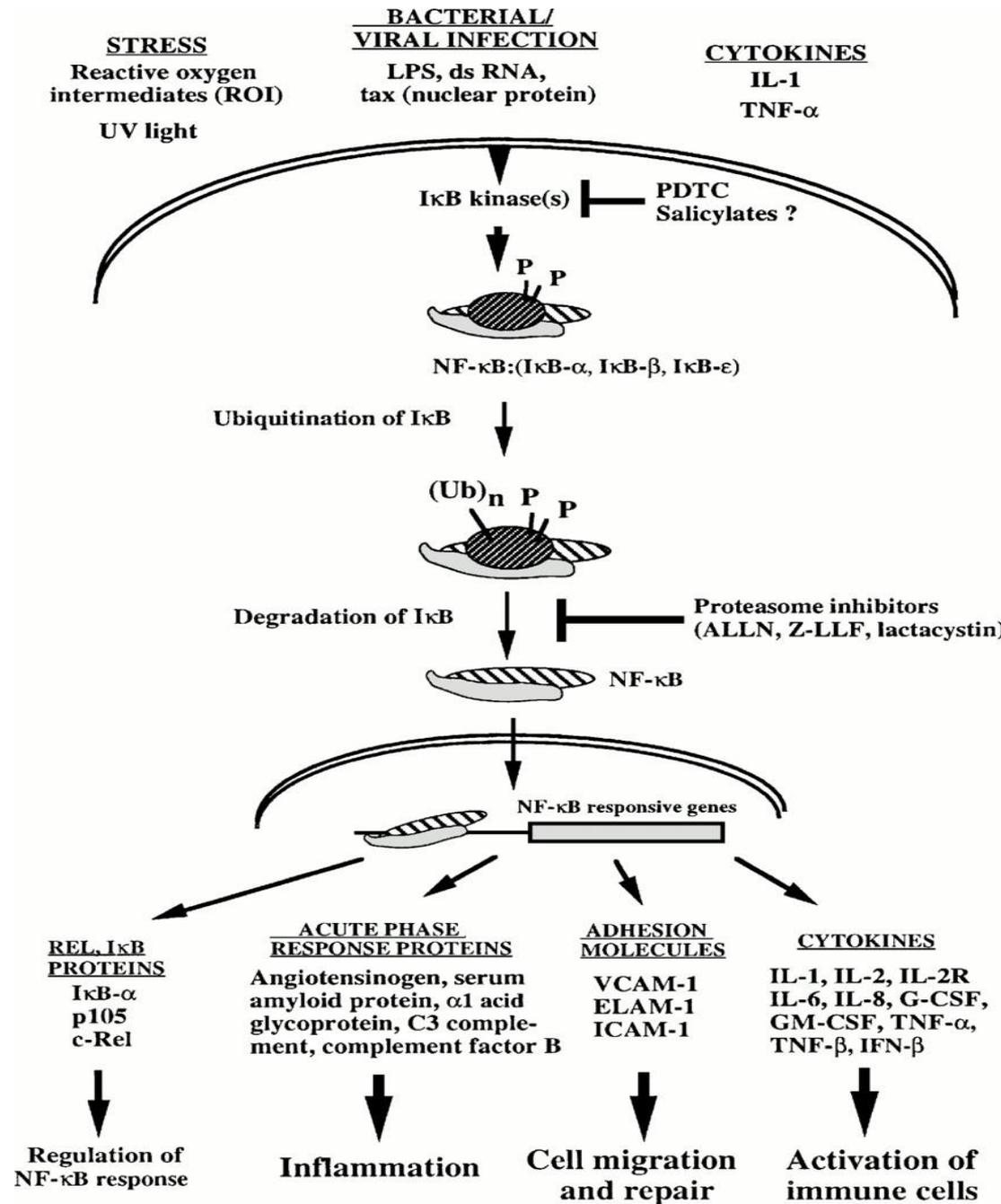
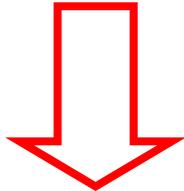


① Inibizione del legame di AP1 (Fos/Jun) al DNA attraverso interazione tra proteine

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

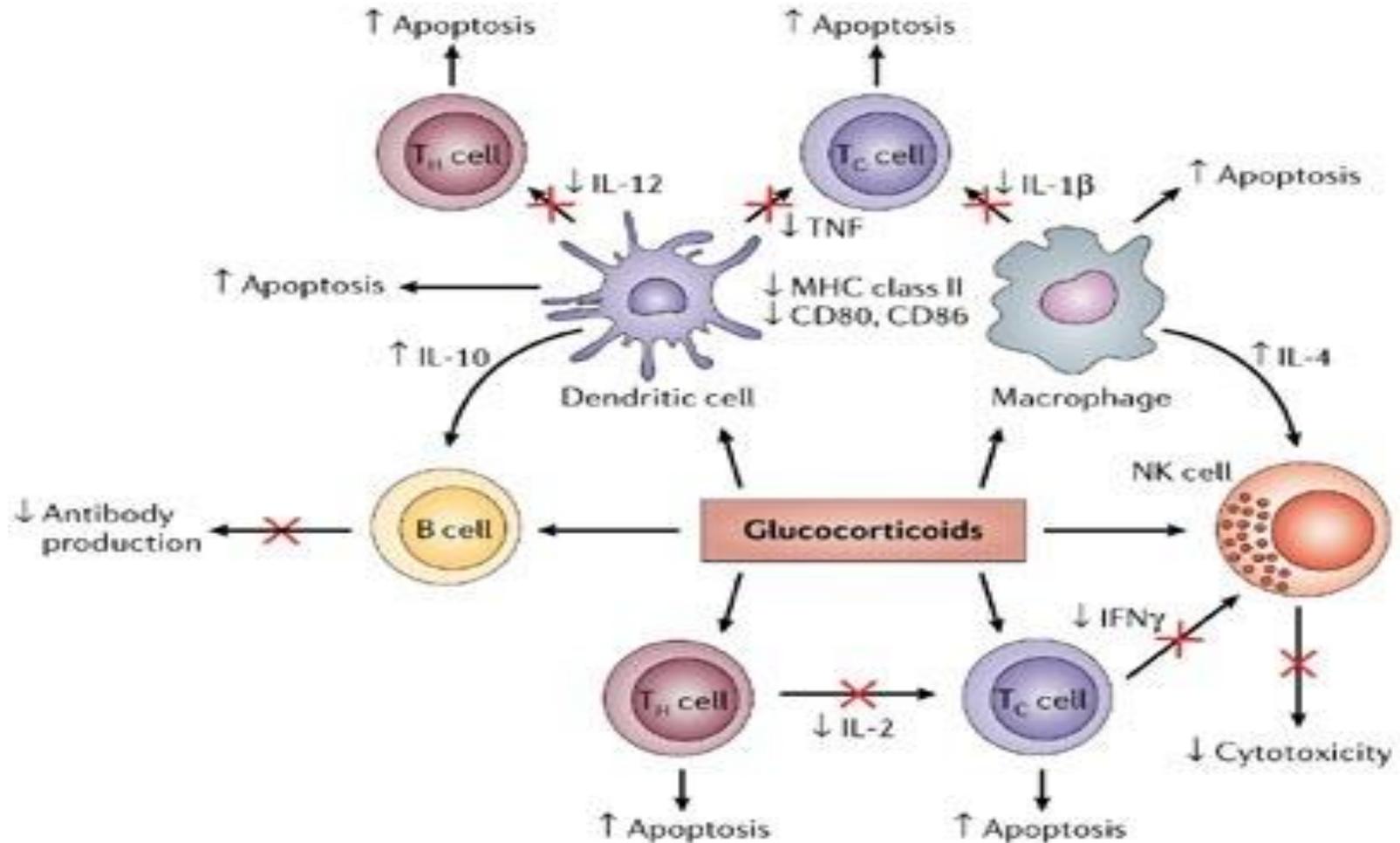
- **Importante nel controllo della risposta immune**
  - **Modulazione della sopravvivenza dei linfociti B**
  - ***Switching* isotipico (linfociti B in plasmacellule)**
  - **Proliferazione e differenziazione delle cellule T**
- **Stimolo dell'espressione della nitrossido sintasi (iNOS) e della ciclossigenasi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

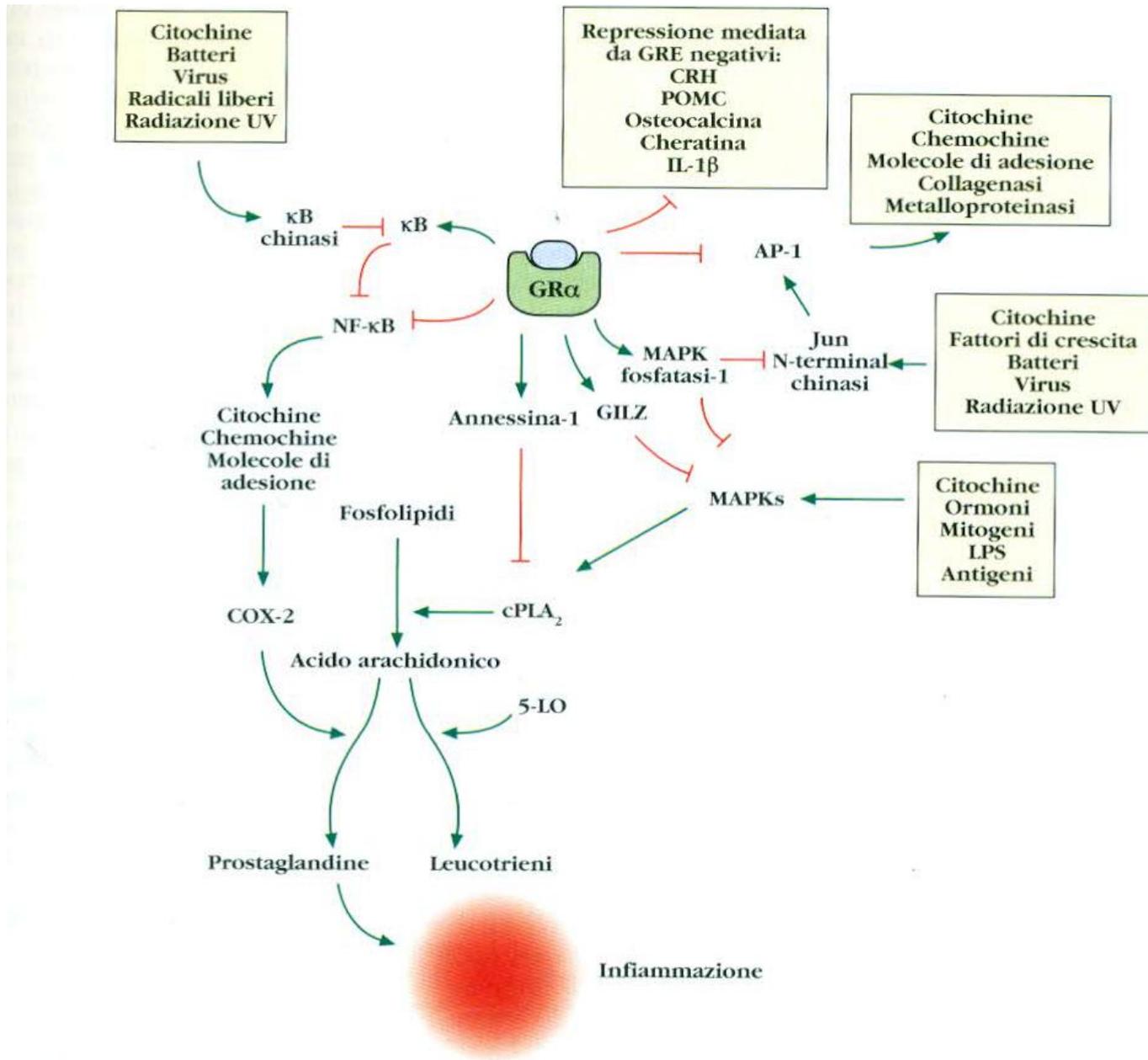
# Effetti antinfiammatori della terapia con glucocorticoidi

- 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- $\alpha$ , GM-CSF ↓ IL-3, IL-4, IL-5, IL-8	↓ Inflammation ↓ caused by cytokines
↓ NOS	↓ NO
↓ Phospholipase A <sub>2</sub> ↓ 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





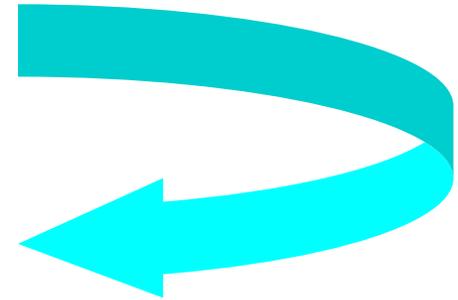
# Glucocorticoidi sistemici

	<b>Dose equipotente (mg)</b>	<b>Potenza relativa glucocorticoide</b>	<b>Potenza relativa mineralcorticoide</b>	<b>Emivita eliminazione</b>	<b>Durata effetto (ore)</b>
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. ( $\alpha$ -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 corticosteroidi, 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.**

