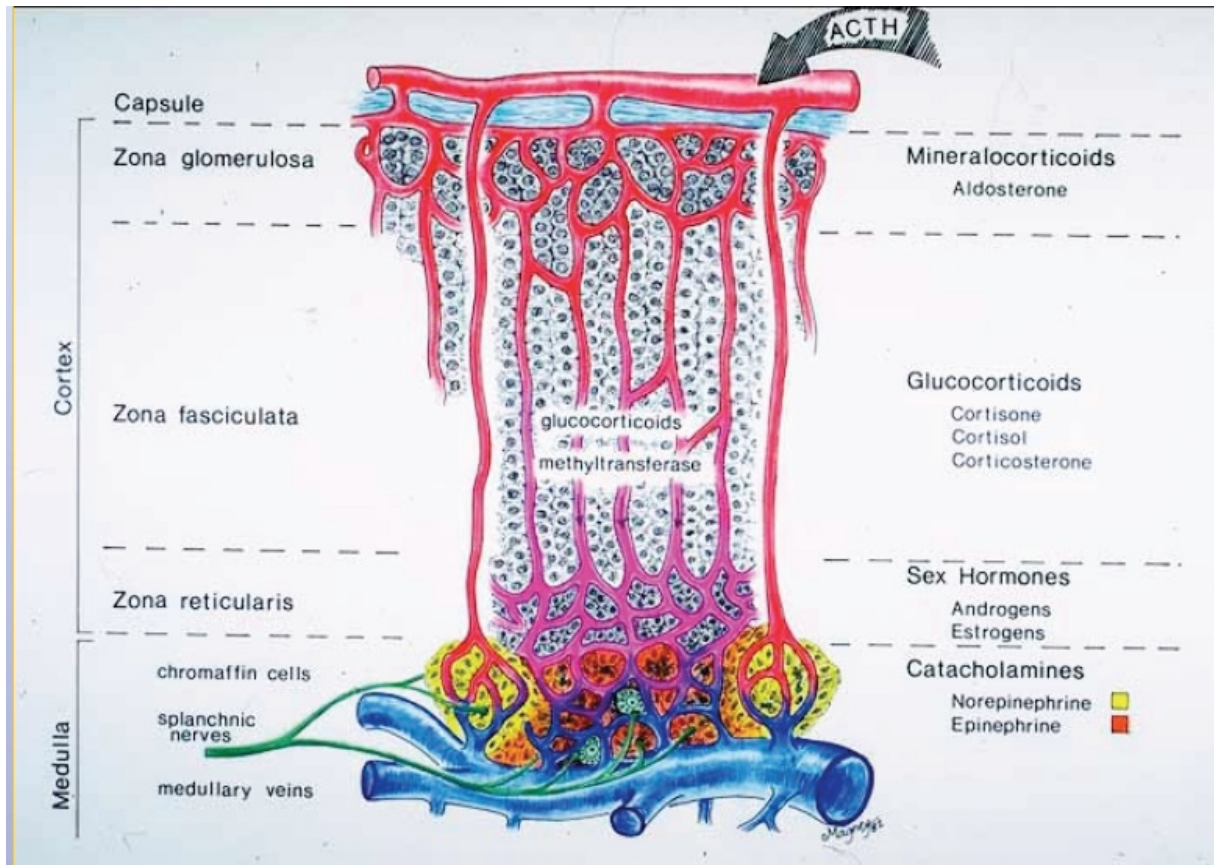


CORTICOSTEROIDI



Corteccia surrenalica secreta:

Mineralcorticoidi

- aldosterone regola il bilancio idrico ed elettrolitico

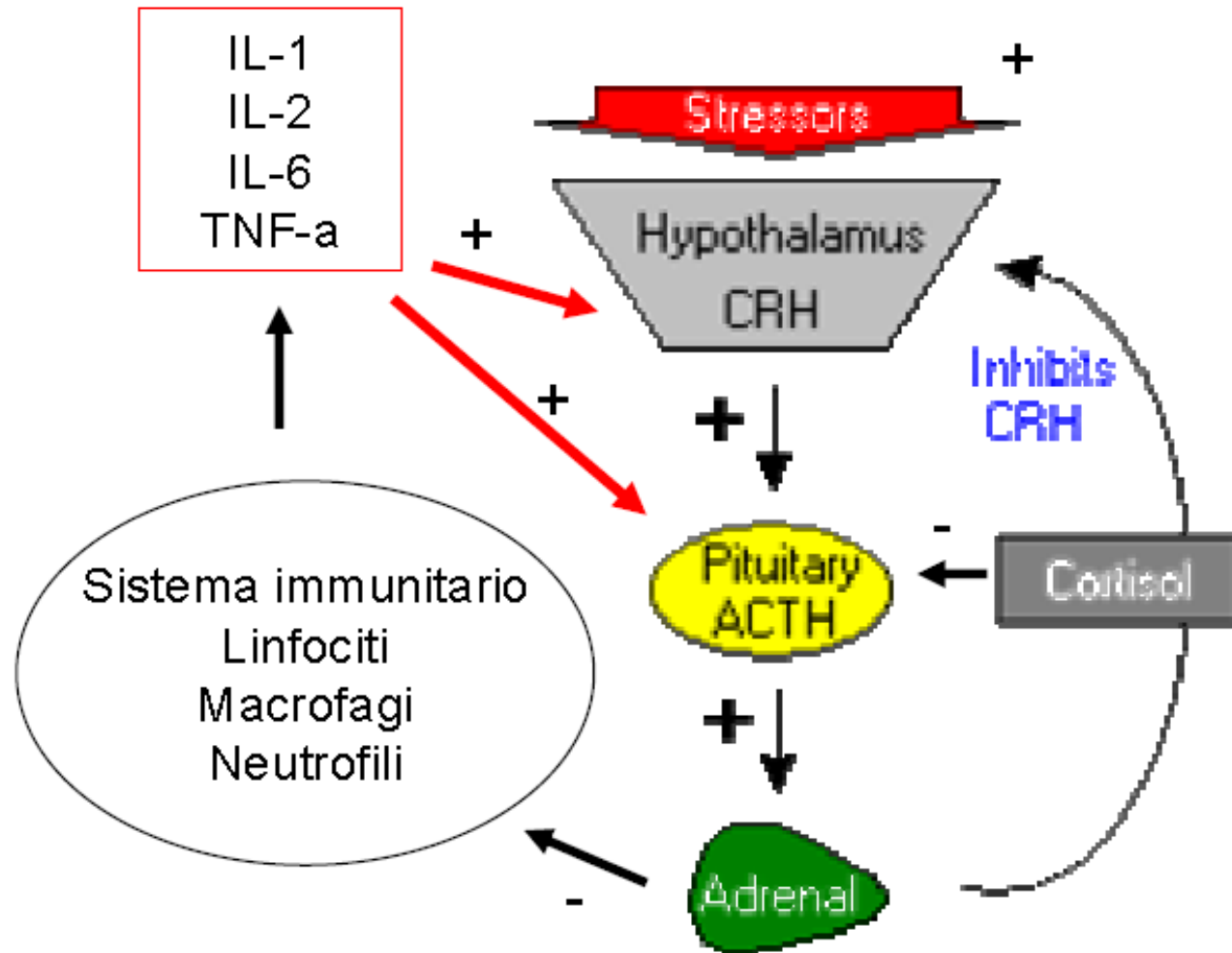
Glucocorticoidi

- idrocortisone e corticosterone regolano il metabolismo dei carboidrati e proteine

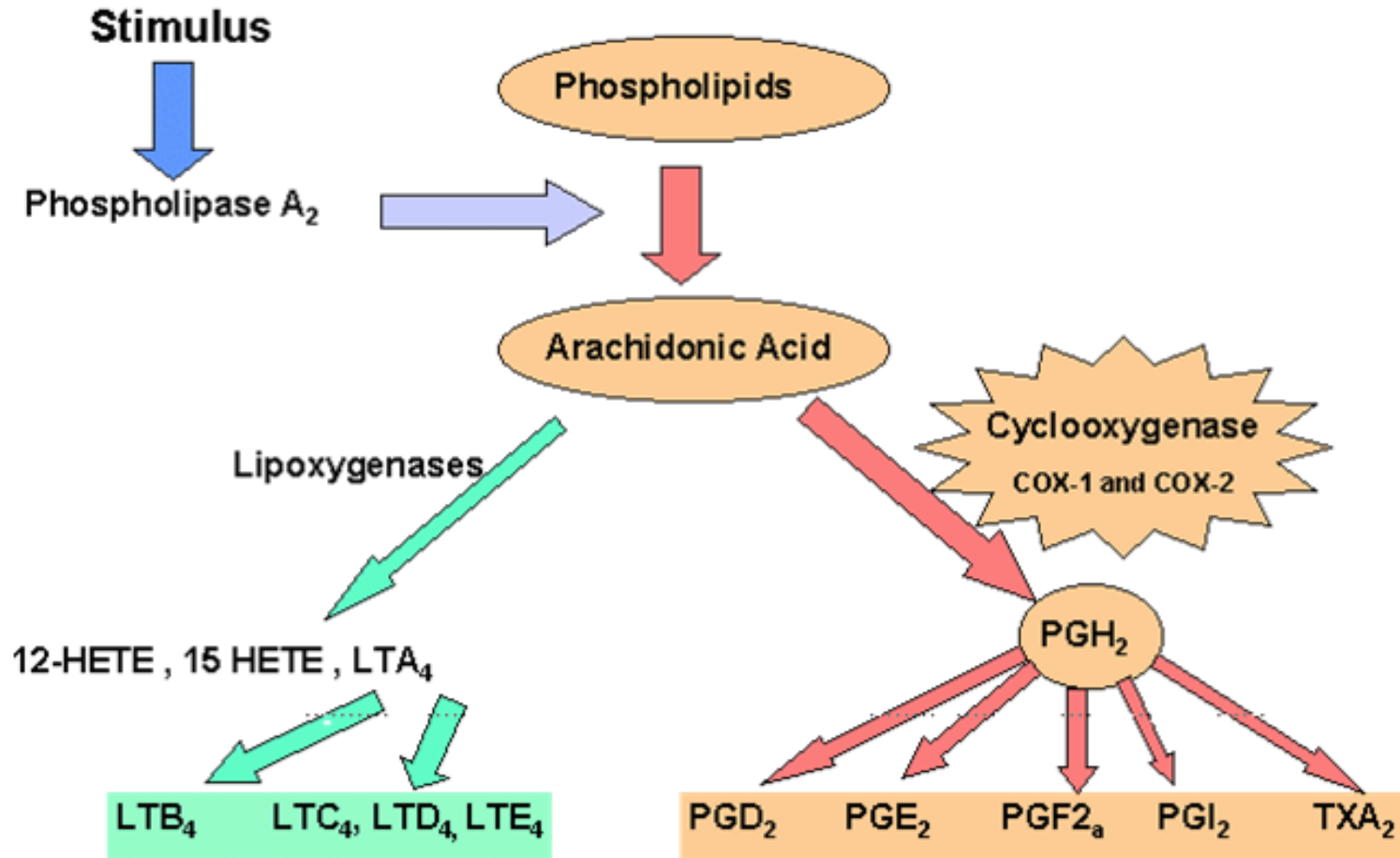
Attività antiinfiammatoria e immunosoppressiva

Bilancio idrico ed elettrolitico

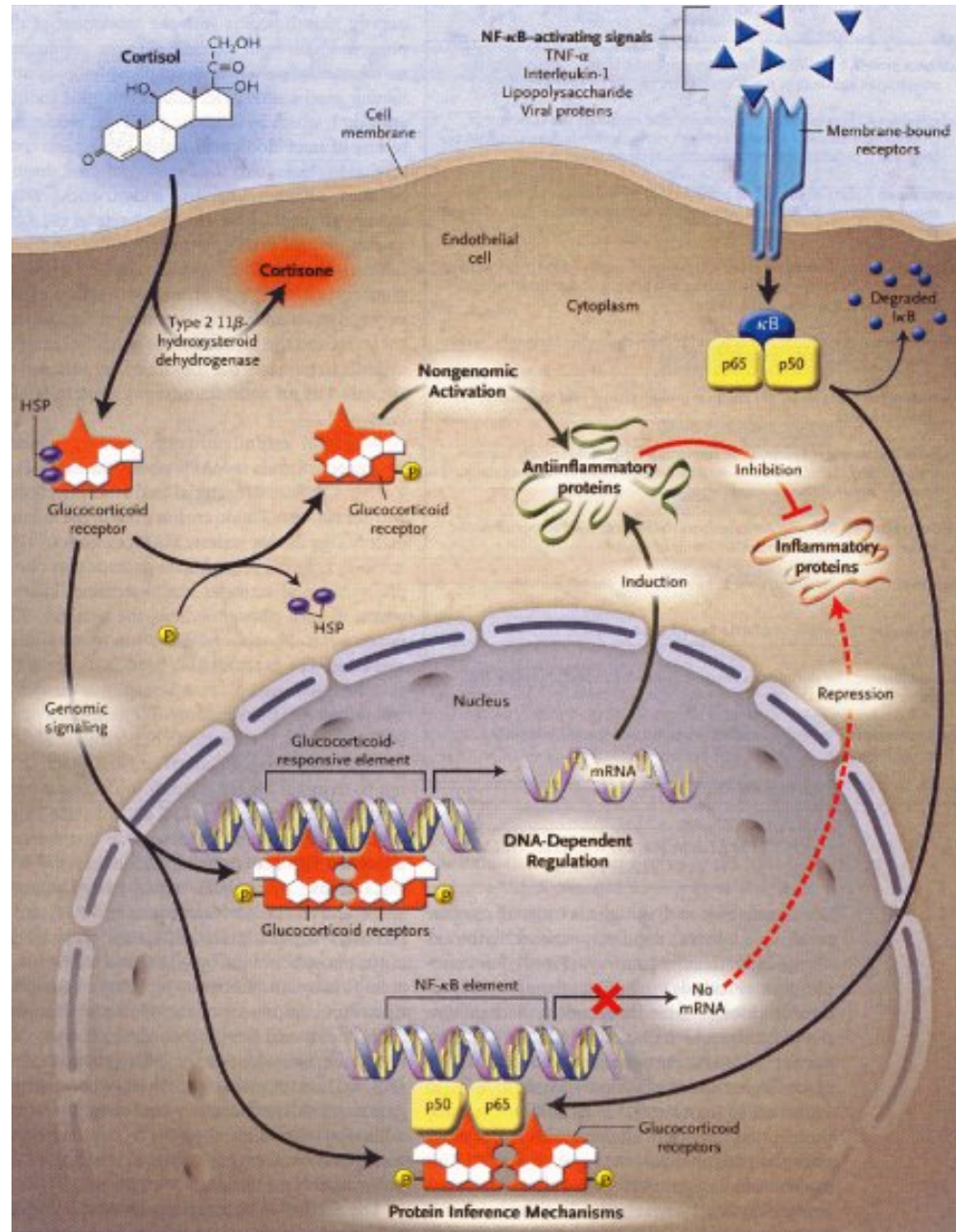
ASSE IPOTALAMO-IPOFISI-SURRENE PER LA PRODUZIONE DI GLUCOCORTICOIDI



BIOSINTESI EICOSANOIDI



MECCANISMO D'AZIONE GLUCOCORTICOIDI



a) Increased gene transcription

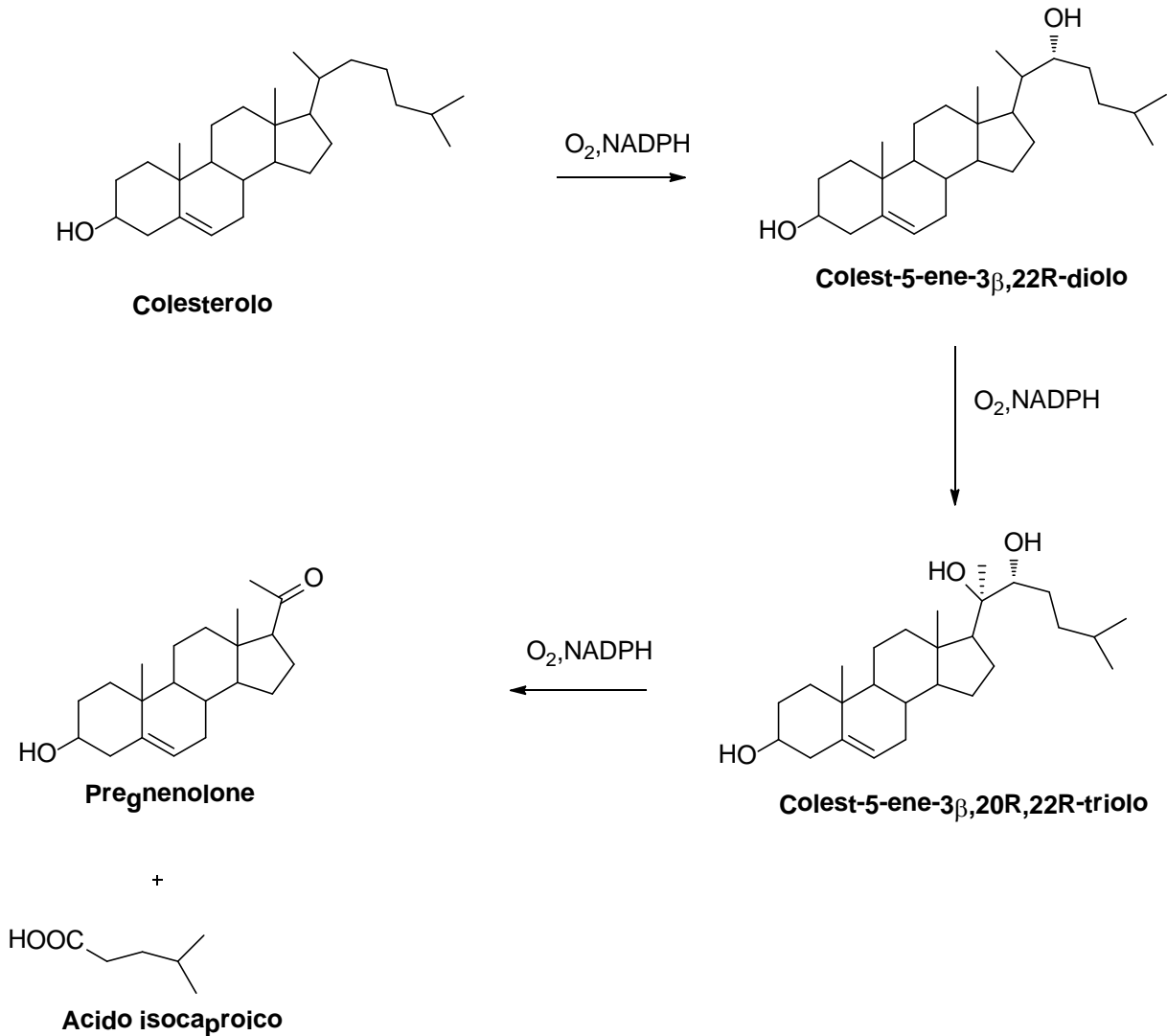
- Lipocortin-1 (annexin-1)
- β 2-adrenoceptor
- Secretory leucocyte inhibitory protein, CC10
- IL-1RII, IL1ra
- I κ B-a

b) Decreased gene transcription

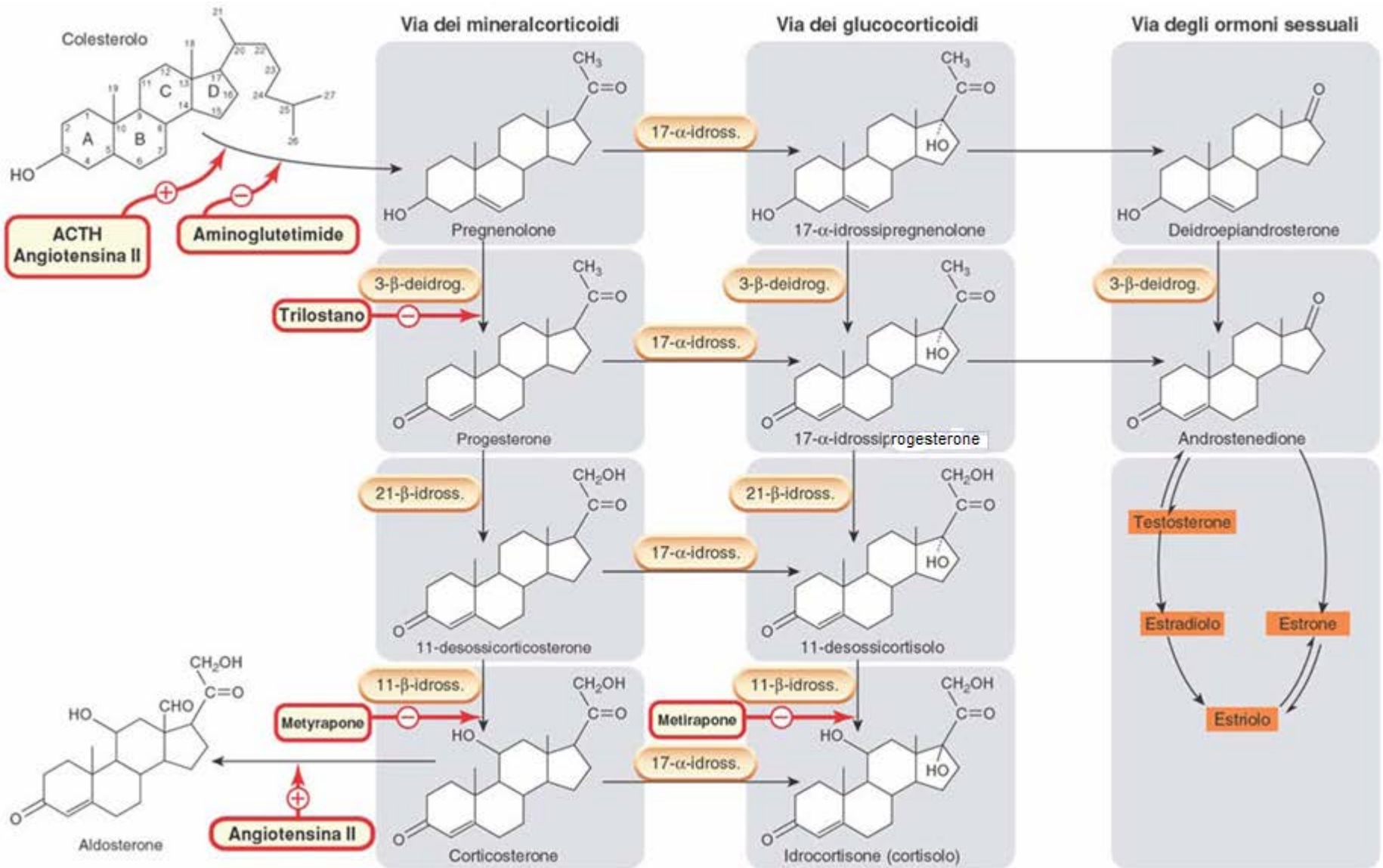
- Cytokines (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-11, IL-13, TNF-a, GM-CSF)
- Chemokines (RANTES, eotaxin, MIP-1a, MIP-1, MCP-3)
- Enzymes (iNOS, COX-2, cPLA2, HDC)
- Adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1)
- Receptors (IL-2R, NK₁R)

Adcock & Caramori (2001)

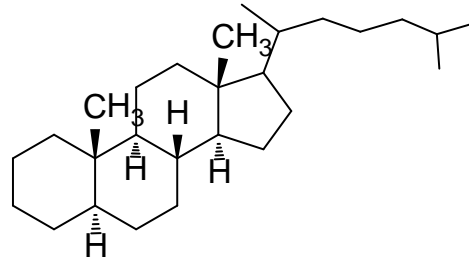
BIOSINTESI DEGLI ADRENOCORTICOIDI



BIOSINTESI DEGLI ADRENOCORTICOIDI



STRUTTURA DEGLI STEROIDI

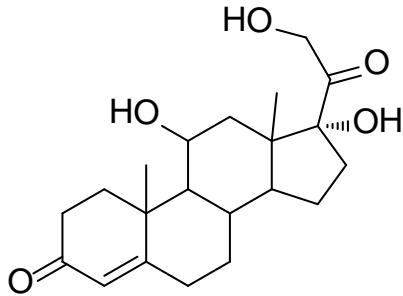


5α-Colestano

Scheletro carbonioso formato dalla fusione di 4 anelli, denominato **ciclopentanperidrofenantrene**

Tutti gli anelli hanno fusione stereochimica *trans*:
Trans-anti-trans-anti-trans (disposizione lineare degli anelli)

CORTISOLO



Cortisolo o Idrocortisone

Principale glucocorticoide naturale

Effetti:

Metabolismo glucidico ed elettrolitico

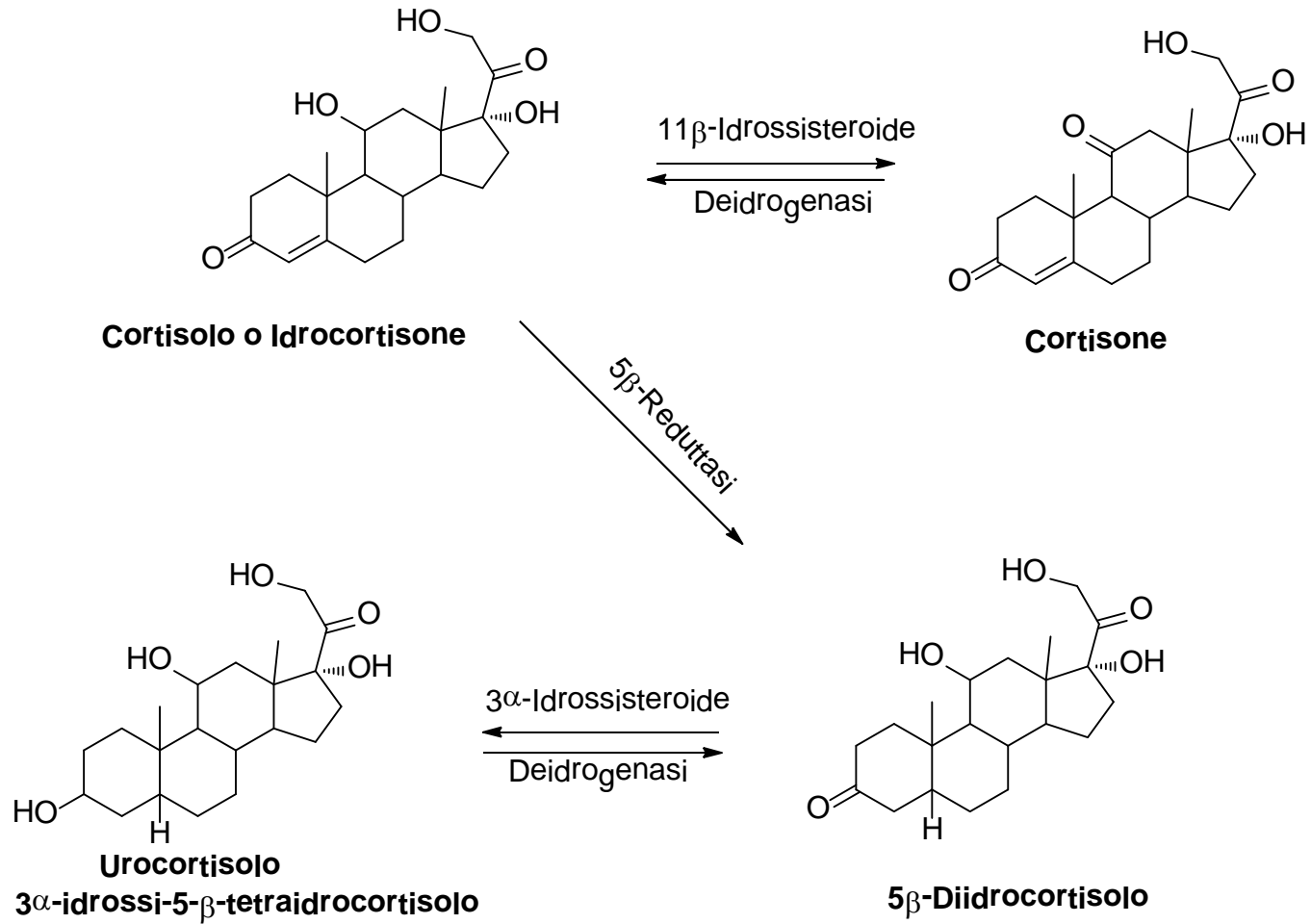
Attività antinfiammatoria ed immunosoppressiva

Si lega alla transcortina e solo il 5-10% rimane libero

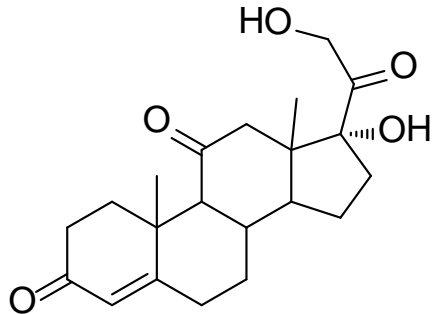
Dagli anni '50 in poi sono state introdotte modifiche strutturali nel tentativo di:

- Aumentare attività glucocorticoide (ma non quella mineralcorticoide)
- Dissociare l'attività antinfiammatoria da quella metabolica
- Prolungare la durata d'azione

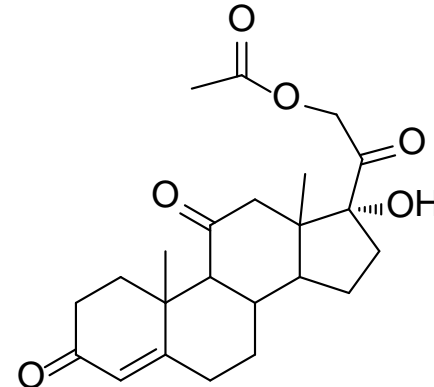
METABOLISMO CORTISOLO



CORTISONE



Cortisone



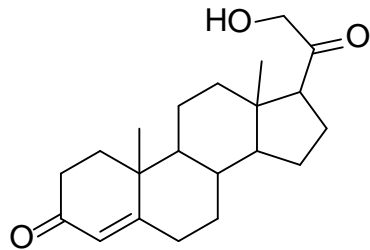
Cortisone acetato

Somministrato per via orale o intramuscolare come 21-acetato e viene poi deacetilato attraverso metabolismo di primo passaggio

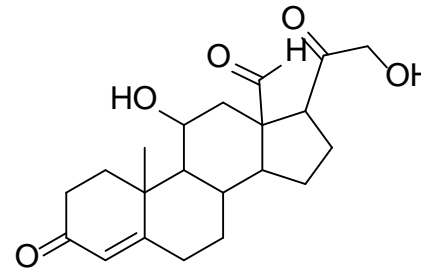
Il cortisone acetato viene assorbito lentamente (24-48 ore) dopo iniezione intramuscolare e viene raccomandato ai pazienti incapaci di assumerlo oralmente

Cortisone ed idrocortisone possiedono proprietà sia gluco- che mineralcorticoide e causano eccessiva ritenzione di sodio e potassio, aumento acidità gastrica, edemi e psicosi.

DESOSSICORTICOSTERONE e ALDOSTERONE



11-Desossicorticosterone

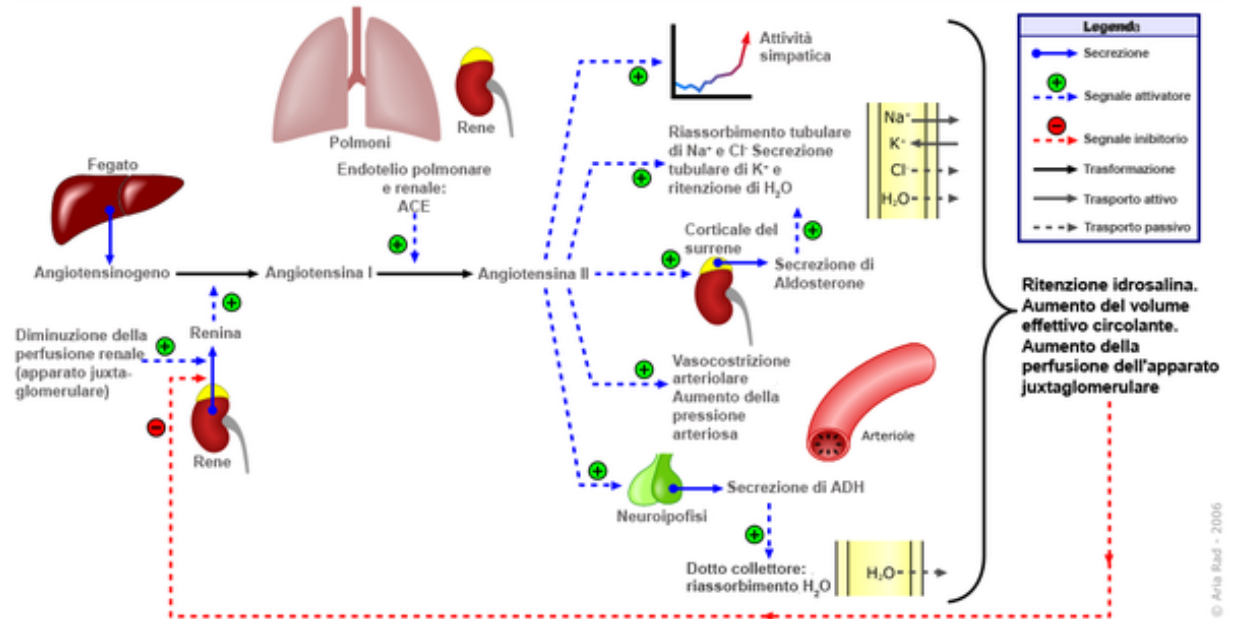


Aldosterone

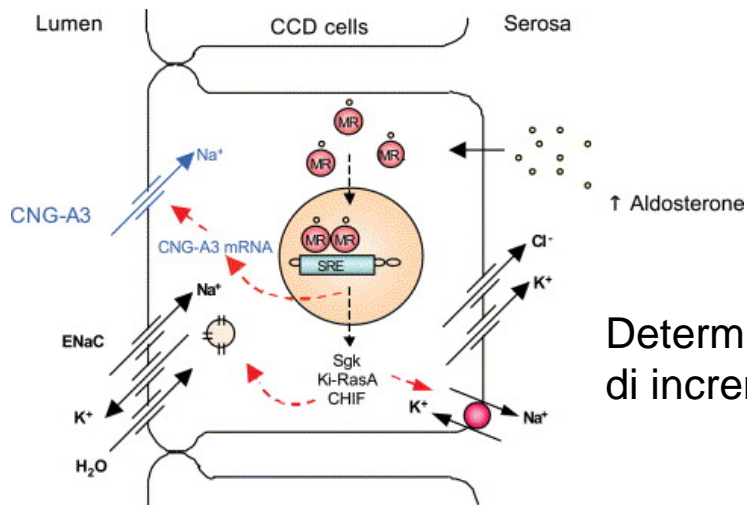
L'11-desossicorticosterone è prodotto dalla ghiandola surrenale, ha effetto mineralcorticoide e rappresenta il precursore dell'aldosterone

PRODUZIONE ALDOSTERONE

Sistema renina-angiotensina-aldosterone

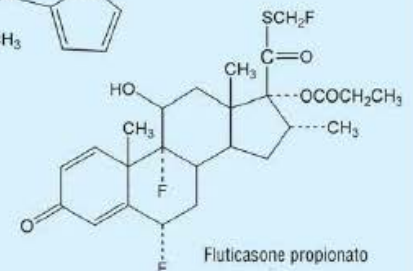
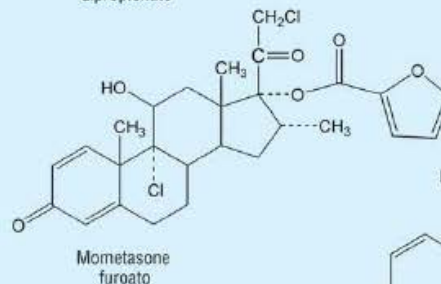
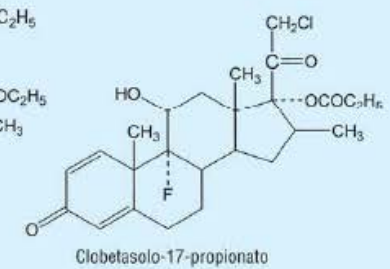
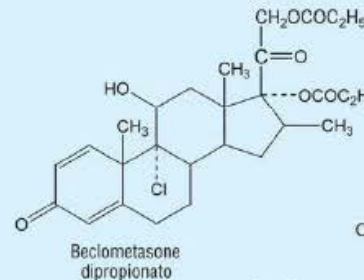
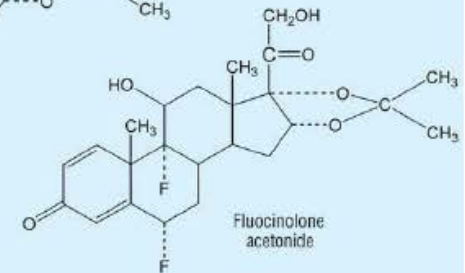
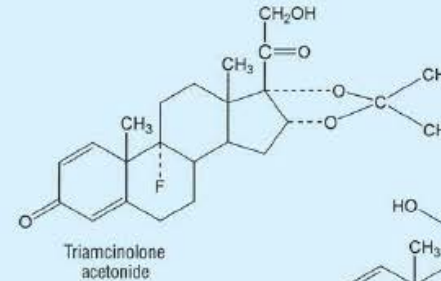
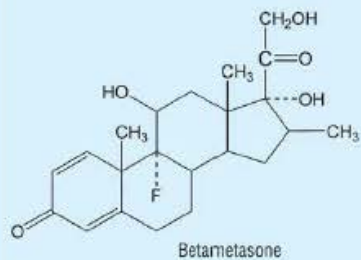
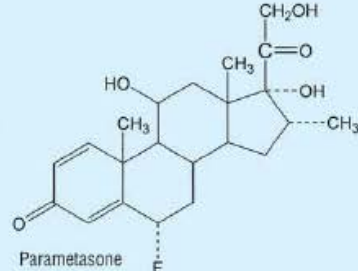
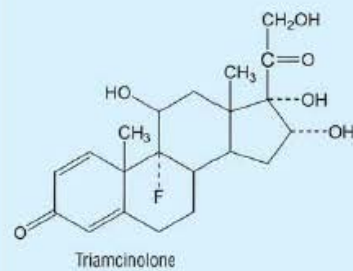
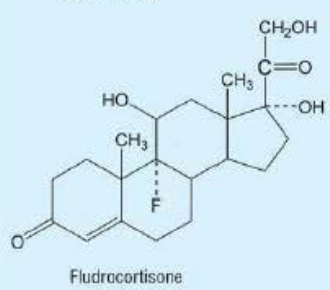
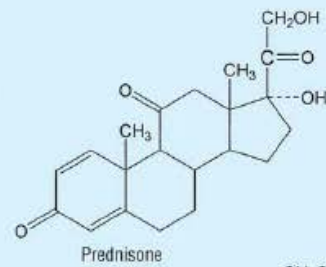
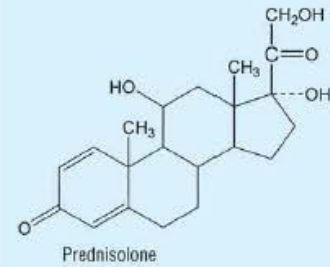


Effetti Aldosterone a livello renale

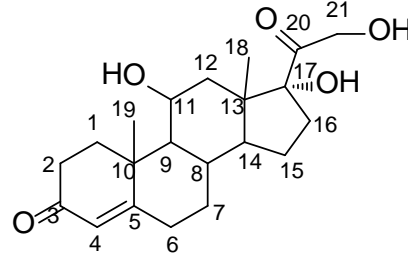


Determina la produzione di una proteina che è in grado di incrementare la permeabilità della membrana all'Na⁺

GLUCOCORTICOIDI DI SINTESI



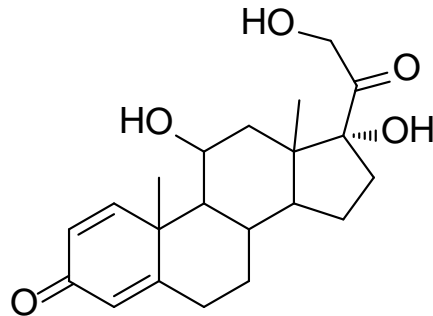
SAR GLUCOCORTICOIDI



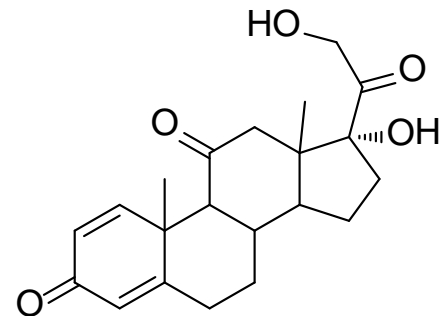
Carbonile in 3 coniugato con doppio legame tra C-4 e C-5, una funzione ossigenata (C=O o β OH) al C-11 ed una catena 17 β chetoenolica

- Il doppio legame tra C-1 e C-2 aumenta l'attività glucocorticoide e diminuisce quella sodio ritentiva
- Il doppio legame tra C-9 e C-11 (con conseguente perdita della funzione ossigenata in 11) diminuisce l'attività
- Il doppio legame tra C-6 e C-7 (eccetto nel cortisone) non modifica l'attività glucocorticoide
- L'introduzione di un CH_3 in posizione 2, 6 e 16 aumenta l'attività glucocorticoide
- Un sostituito 9α -F aumenta l'attività glucocorticoide e previene l'ossidazione metabolica dell' 11β -OH a chetone. Aumenta l'acidità dell' 11β -OH e quindi la sua capacità di formare legami ad idrogeno
- Un sostituito 6α -F aumenta l'attività glucocorticoide ma ha un minor effetto sodio ritentivo di un gruppo 9α -F
- L'introduzione di un gruppo 16α -OH riduce l'attività sodio ritentiva al punto da annullare l'effetto del 9α -F
- Il gruppo 17α -OH esercita lo stesso effetto dell'insaturazione 1,2; la trasformazione ad estere o etere potenzia l'attività e l'affinità per il recettore
- Esterificando il 21-OH si ha riduzione dell'attività e dell'affinità mentre sostituendolo con alogeni o alometileni aumenta l'attività per uso topico

PREDNISONONE E PREDNISOLONE



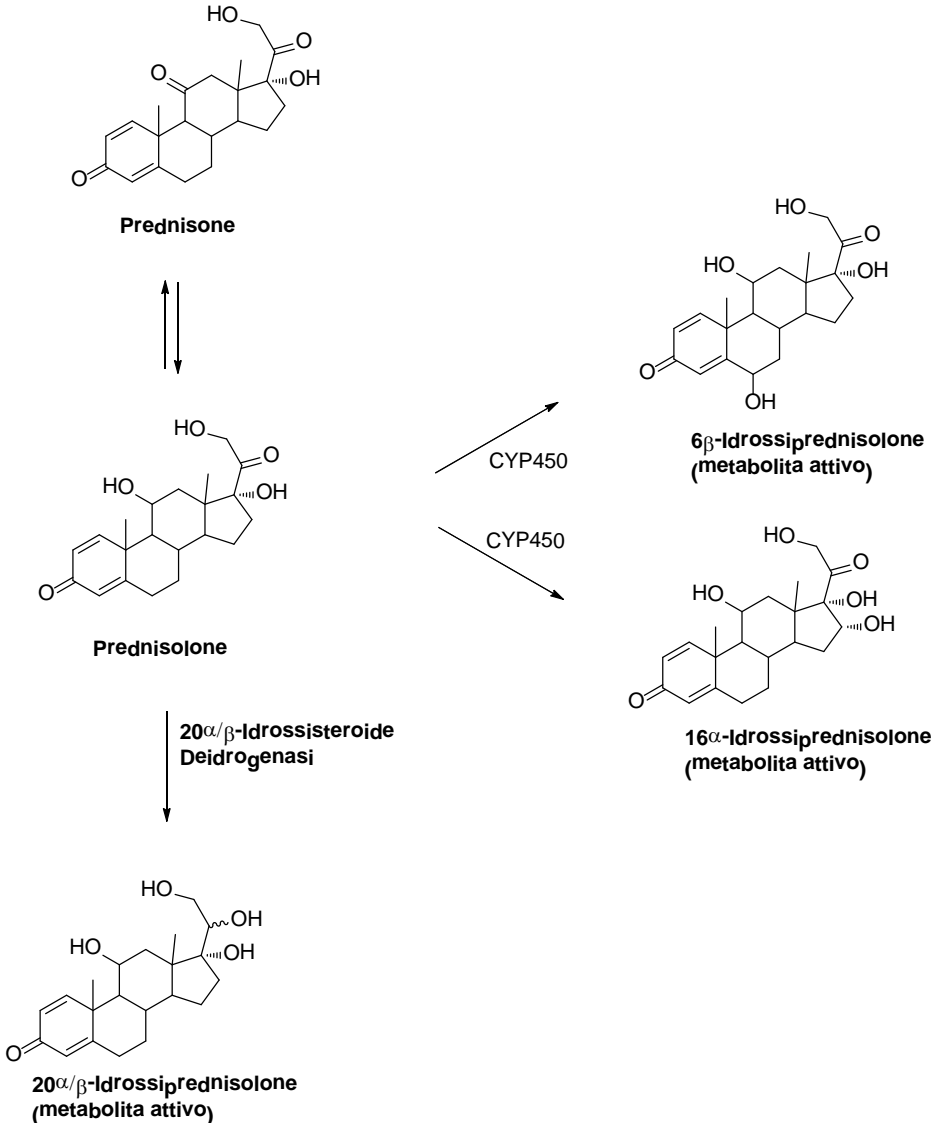
Prednisolone



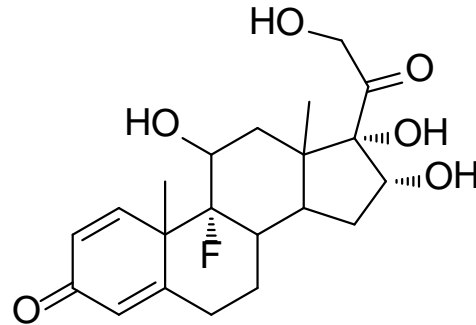
Prednisone

- 1-deidro derivati del cortisone e dell'idrocortisone con attività antireumatica e antiallergica superiore
- Sono da 3 a 4 volte più attivi del cortisone e dell'idrocortisone(probabilmente per alterazione della geometria dell'anello A)
- Somministrati per via orale hanno biodisponibilità > 80%
- Alta affinità per la transcortina nel plasma
- Prednisone e prednisolone sono interconvertibili per opera della 11 β -idrossisteroide deidrogenasi del fegato

PRINCIPALI VIE METABOLICHE DEL PREDNISOLONE



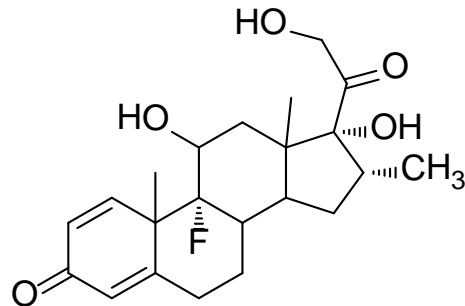
TRIAMCINOLONE



Triamcinolone

- Presenta il doppio legame in 1,2 ,un atomo di fluoro in 9 α e un ossidrile in 16 α : il sostituito 9 α potenzia l'attività antinfiammatoria e mineralcorticoide mentre l'ossidrile in 16 α gli conferisce una riduzione dell'attività mineralcorticoide
- I 9 α -alogeno derivati si legano principalmente all'albumina

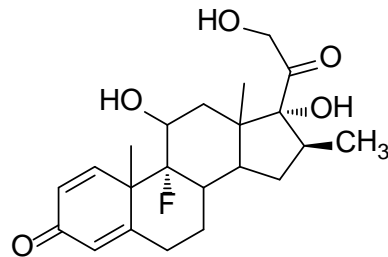
DESAMETASONE



Desametasone

- La presenza di un 16α -metile riduce la reattività del chetone in posizione 20 ed aumenta la stabilità del prodotto nei confronti del metabolismo
- Il gruppo metilico sembra essere molto più efficace del 16α ossidrile come antiinfiammatorio, aumentando la lipofilia e quindi l'affinità con il recettore
- Minori proprietà sodio-ritentive
- Metabolizzato come il prednisolone e il metabolita principale, 6β -idrossi, è escreto con le urine

BETAMETASONE



Betametasone

Differisce dal desametasone per la configurazione del metile al C-16 che è β
La sua attività è risultata pari o leggermente superiore a quella dell'epimero 16 α -metile
I due epimeri sono equivalenti mentre il betametasone è più attivo rispetto al prednisolone

GLUCOCORTICOIDI DI SINTESI

Tabella 27.2 Confronto dei principali agenti corticosteroidi (usando l'idrocortisone come standard)

| Composto | Affinità relativa per i recettori glucocorticoidi* | Potenza relativa nell'uso clinico: | | Durata d'azione dopo somministrazione orale** | Commenti |
|----------------------------|--|------------------------------------|---------------------|---|---|
| | | Antinfiammatoria | Ritenzione di sodio | | |
| Idrocortisone (cortisolo) | 1 | 1 | 1 | S | Farmaco di scelta nelle terapie sostitutive |
| Cortisone | 0.01 | 0.8 | 0.8 | S | A basso costo. Inattivo fino alla conversione in idrocortisone. Non usato come antiinfiammatorio a causa degli effetti mineralcorticoidi |
| Corticosterone | 0.85 | 0.3 | 15 | S | – |
| Prednisolone | 2.2 | 4 | 0.8 | I | Farmaco di scelta per gli effetti sistemici antiinfiammatori e immunosoppressori |
| Prednisona | 0.05 | 4 | 0.8 | I | Inattivo fino a quando viene convertito a prednisolone. Antiinfiammatorio e immunosoppressore |
| Metilprednisolone | 11.9 | 5 | minima | I | Antiinfiammatorio e immunosoppressore |
| Triamcinolone | 1.9 | 5 | nessuna | I | Relativamente più tossico di altri |
| Desametasone | 7.1 | 30 | minima | L | Antiinfiammatorio e immunosoppressore, utilizzato soprattutto quando non si desidera ritenzione di acqua, ad es. nell'edema cerebrale. Farmaco di scelta per sopprimere la produzione di ACTH |
| Betametasone | 5.4 | 30 | trascurabile | L | Antiinfiammatorio e immunosoppressore, utilizzato specialmente quando la ritenzione di acqua non è desiderata |
| Beclometasone dipropionato | | + | – | – | Antiinfiammatorio e immunosoppressore, utilizzato topicamente e come aerosol |
| Budesonide | | + | – | – | |
| Deossicortisone | 0.19 | trascurabile | 50 | – | |
| Fludrocortisone | 3.5 | 15 | 150 | S | Farmaco di scelta per gli effetti mineralcorticoidi |
| Aldosterone | 0.38 | nessuno | 500 | – | Mineralcorticoide endogeno |

* Cellule di polmone fetali umane.

** Durata d'azione (emivita in ore): S, 8-12; I, 12-36; L, 36-72.

I dati sull'affinità relativa sono stati ottenuti da: Baxter e Rousseau, 1979.

USI TERAPEUTICI DEI GLUCOCORTICOIDI

- Terapie sostitutive
Insufficienza surrenale acuta e cronica (primaria o secondaria)
Iperplasia surrenale congenita
- Patologie infiammatorie reumatiche
Lupus eritematoso sistemico
Poliartrite nodosa
Artrite reumatoide
Osteoartriti
Borsiti
- Patologie su base allergica
- Immunosoppressione
- Shock anafilattico
- Asma Bronchiale e Broncopatia cronica ostruttiva
- Infiammazioni oculari
- Dermatosi infiammatorie
- Patologie infiammatorie intestinali
- Leucemie, linfomi(effetto sui tessuti linfatici)
- Tumori mammella
- Metastasi ossee(↓ipercalcemia)

AZIONI DEI GLUCOCORTICOIDI

- **Metabolismo glicidico:**

Aumentano la gliconeogenesi e l'accumulo di glicogeno epatico ed inibiscono l'utilizzazione periferica del glucosio.

Somministrazione prolungata produce iperglicemia (GC non vanno somministrati a pazienti diabetici)

- **Metabolismo proteico:**

Aumentano il catabolismo proteico tranne nel cuore e nel SNC, ciò causa atrofia muscolare, fragilità capillare, ritardo crescita e cicatrizzazione delle ferite molto più lenta

- **Ricambio idrico-salino:**

I GC naturali determinano ritenzione di Na^+ , escrezione di K^+ e H^+ con conseguente aumento della natriemia, ipokaliemia ed alcalosi metabolica

- **Metabolismo lipidico:** ridistribuiscono il grasso corporeo, hanno azione permissiva sulla lipolisi causata da catecolamine.

Perdita di grasso dagli arti

- **Metabolismo del Ca^{++} :** inibiscono l'assorbimento intestinale del calcio aumentandone l'escrezione, riducono l'assorbimento dall'intestino in quanto antagonizzano il trasporto mediato dalla vit D (osteoporosi)

SINDROME DI CUSHING IATROGENA

