

GLUCOCORTICOIDI

Ci sono diversi metodi di comunicazione tra cellule

1. Sinaptico;
2. Sistemi endocrini; un ormone viene rilasciato da una ghiandola endocrina nel torrente ematico e tramite questo raggiunge il proprio bersaglio per esplicare la sua azione.

Questo meccanismo permette di modulare diversi distretti *simultaneamente*; da un lato è utile e importante dal punto di vista farmacologico per modulare diversi sistemi ma al tempo stesso questo tipo di segnale può avere molte complicazioni e problematiche

Un'altra differenza importante tra la modalità ormonale e le altre è rappresentata dal fatto che i recettori degli ormoni corticoidi sono prevalentemente *localizzati a livello intracellulare*; l'ormone lipofili entra nella cellula e il complesso ormone recettore trasloca a livello nucleare per modulare la trascrizione dei geni. Ormoni sono TF, hanno la capacità di regolare la trascrizione genica, produzione di mRNA che viene tradotto in proteine → risposta diversificata, la risposta dipende dalla presenza di GRE, sequenze di DNA su cui il recettore andrà ad interagire.

Il recettore dimerizza e poi trasloca

Esistono anche dei recettori di membrana che possono intervenire in meccanismi rapidi della regolazione cellulare, a differenza del primo meccanismo che invece necessita più tempo in quanto dipende dalla capacità di modulare la trascrizione genica.

L'azione dei recettori di membrana è in studio per comprendere il loro ruolo all'interno della neurotrasmissione.

Gli ormoni steroidei sono

- Cortisolo → glucocorticoidi
- Aldosterone → mineral corticoide
- Testosterone, estradiolo, progesterone → ormoni sessuali

Questi mediatori regolano molteplici funzioni

1. Mantenimento dell'omeostasi → controllano la glicemia, i livelli sierici di calcio, l'osmolarità e la temperatura corporea
2. Regolazione della crescita e lo sviluppo dell'organismo
3. Responsabili dei comportamenti riproduttivi → sviluppo delle gonadi, controllo del comportamento sessuale, nascita, parto e allattamento, spermatogenesi e spermiogenesi

Gli ormoni steroidei interagiscono con un recettore localizzato a livello citoplasmatico; questi in condizioni di riposo sono legati a una proteina inibitrice che lo mantiene nel citosol; nel momento in cui arriva l'ormone steroideo spiazza la proteina inibitoria, attiva il recettore e trasloca a livello nucleare dove interagirà con i domini del DNA.

Ogni recettore possiede un dominio di legame per il DNA e uno di legame per l'ormone.

Sul dominio di legame dell'ormone si lega l'ormone e il complesso trasloca nel nucleo.

Qui il dominio per il DNA genera specificità dell'azione; questo è il dominio che dà la specificità d'azione e regola la trascrizione genica.

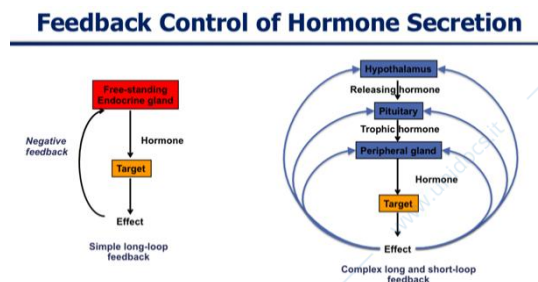
Il sistema di secrezione degli ormoni è regolato con un sistema a *feedback*; a livello delle terminazioni nervose sono presenti autorecettori che inducono un meccanismo di feedback; NT che agisce su questi recettori, detti anche presinaptici, determina l'inibizione dell'ulteriore rilascio del NT.

Anche questo recettore presinaptico può essere modulato per regolare il rilascio di NT.

Nel caso degli ormoni esistono due tipi di feedback

1. **Semplice;** la ghiandola endocrina rilascia l'ormone che giunge alla cellula bersaglio determinando l'effetto; questo poi è responsabile di un segnale che va a inibire un'ulteriore liberazione dell'ormone stesso
2. **Complesso;** Feedback più complesso, sia corto che lungo. Le strutture superiori (ipotalamo e ipofisi) producono elementi in grado di regolare il rilascio dell'ormone dalla ghiandola periferica; questa è posta sotto controllo di un ormone trofico rilasciato da ipofisi, la quale a sua volta è sotto controllo di un ormone ipotalamico → *segnale a cascata*.

L'ormone rilasciato dalla ghiandola terminale può agire a feedback e attivare le cellule a livello ipotalamico o ipofisario per spegnere il segnale → segnale retrogrado per inibire liberazione ormone → ormone viene rilasciato in base alla sua necessità, ma quando l'azione è stata esplicata la sua secrezione deve terminare



STEROIDI SURRENALICI

Sono tutti secreti dalla corticale del surrene del surrene

Diversi steroidi, tra cui Cortisolo, cortisone, corticosterone, deoxicorticosterone e aldosterone

• Suddivisi in:

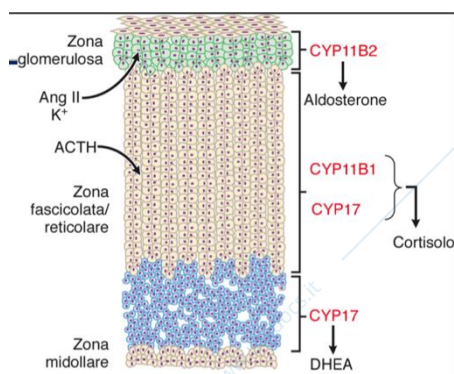
– Glucocorticosteroidi → Effetti sul metabolismo di carboidrati, grassi e proteine; – cortisolo > cortisone > corticosterone (ordine potenza)

– Mineralocorticoidi → Effetti su escrezione di Na⁺, K⁺, and H⁺ dal rene, pelle e tratto GI: aldosterone > deoxicorticosterone > corticosterone > cortisolo > cortisone

NB cortisolo attiva sia recettori dei glucocorticoidi che dei mineralcorticoidi; ha maggiore affinità per i recettori dei glucocorticoidi e in condizioni fisiologiche si ha meccanismo che impedisce l'attivazione del recettore dei mineral corticoidi

BIOSINTESI

Dal colesterolo attraverso una serie di reazioni si forma il pregnenolone, da cui si ottiene il progesterone e da questo si ottengono sia i mineralcorticoidi che i glucocorticoidi



La corticale del surrene è composta da:

1. Zona glomerulosa; angiotensina 2 attiva la produzione dell'aldosterone

2. Zona fasciolata; ACTH stimola la sintesi di enzimi responsabili della sintesi di cortisolo

3. Zona midollare; CYP17 sintetizza DHEA, deidroepialdosterone

➔ Produzione di questi ormoni è regolata dalla loro sintesi; i fattori che arrivano (angiotensina II, ACTH) stimolano l'attività degli enzimi e determinano la produzione dell'ormone stesso

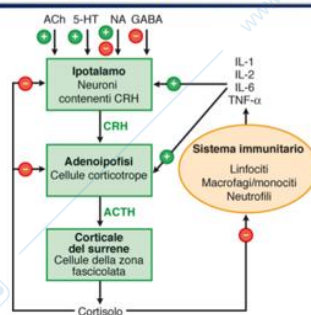
Regolazione cortisolo

1. Feedback negativo
2. Ritmo circadiani; durante la giornata le giornate ha diversi livelli, massimi al mattino
3. Stress, sia fisico, psicologico e fisiologico—> stress è condizione che altera omeostasi dell'individuo. In queste situazioni si ha liberazione di cortisolo, meccanismo di difesa fatto per contrastare meccanismo a cui è sottoposto organismo—> stress può essere sia interno che esterno a causa di una patologia concomitante.
Nello stress acuto si attivano meccanismi di fuga dell'individuo, nello stress cronico i sistemi di tutto il circuito sono alterati.

L'azione dello stress determina patologicamente un innalzamento delle citochine perché il meccanismo a feedback non funziona più; si osserva desensitizzazione dei meccanismi e si sviluppa una *resistenza ai glucocorticoidi*

ASSE IPOTALAMO-IPOFISI-GHIANDOLA SURRENALE (HPA)

Regolazione secrezione di cortisolo



Abbiamo elementi che stimolano l'asse (+) a secernere elementi che portano alla liberazione del colesterolo ma anche inibitori (-).

Tra questi abbiamo

1. NT; ACh, serotonina e NA stimolano i neuroni ipotalamici a secernere CRH, mentre GABA ha azione di tipo inibitorio; CRH agisce su adenoipofisi dove stimola le cellule corticotropina a rilasciare ACTH. Questa arriva a livello della corteccia del surrene e stimola la sintesi di enzimi che producono il cortisolo.
2. Citochine pro-infiammatorie (IL-1, IL-2, IL-6, TNF α) stimolano sia la secrezione di CRH ma anche l'azione delle cellule corticotropina in cui si libera ACTH.

Il cortisolo agisce a livello di diversi organi per esplicare la sua azione ma poi agirà a feedback negativo per controllare l'ulteriore rilascio di ACTH o CRH; ci sono recettori sia a livello dell'ipotalamo che quando attivati danno segnale di stop alla sintesi.

Esiste anche una via superiore che arriva in alcune strutture cerebrali da cui parte un segnale di inibizione del cortisolo.

Questo è un elemento importante in quanto la disfunzione del meccanismo di feedback può essere delle conseguenze di un'anomala secrezione di cortisolo, non controllate che può avere conseguenze pratiche dal punto di vista della funzionalità dell'organismo e di specifici organi

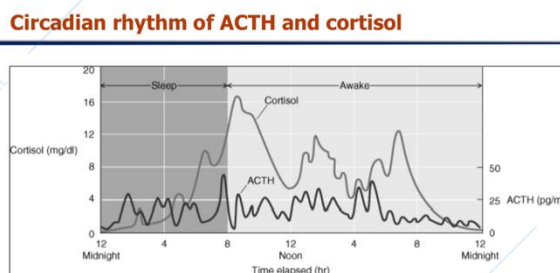
Il cortisolo *inibisce sistema immunitario* inibendo produzione di citochine—> una delle principali azioni edel cortisolo e uno dei principali impieghi degli ormoni glucocorticoidi nella terapia farmacologica.

A livello ipofisario è presente un recettore per CRH, che è un recettore accoppiato a G proteine, che attiva via dell'AC, attivazione cAMP, attivazione della pKA, fosforilazione di canali del calcio che inviano segnale per la liberazione di ACTH contenuto.

Questo tramite il circolo ematico arriva a livello della corticale del surrene dove interagisce con un suo recettore, *recettore della melanocortina di tipo 2*. Anche questo è un recettore accoppiato a G proteine che porta all'attivazione di pKA che tramite fosforilazione determina l'attivazione di enzimi responsabili della produzione del cortisolo.

Ci sono farmaci che regolano questi recettori andando a interferire con funzionalità dell'asse

ANDAMENTO CIRCADIANO DELLA PRODUZIONE DEGLI ORMONI



Al risveglio si ha picco del cortisolo; il picco si adatta alle abitudini del soggetto. A questo picco precede un picco di ACTH.

I livelli scendono e poi ci sono altri due picchi durante il giorno; ci sono altro paio di picchi, uno post-prandiale e uno verso sera, mentre i livelli notturni si abbassano decisamente.

Esistono condizioni patologiche per cui il ritmo circadiano è alterato e si ha innalzamento patologico dei livelli di cortisolo che può avere gravi conseguenze.

MECCANISMI INTRACELLULARI

Quando il glucocorticoide raggiunge la cellula entra nella cellula attraversando la membrana; il recettore dei glucocorticoidi (GR) è legato a una proteina inibitoria, *heat shock protein*, che lo complessano e lo mantengono inattivo e ne impediscono la traslocazione nel nucleo.

Quando arriva l'ormone questo spiazza il complesso di proteine e si stacca; il recettore legato all'ormone trasloca nel nucleo, dimerizza (due recettori riconoscono sequenze consenso, i target, che legano il recettore e modulano la trascrizione genica).

Tra i geni che vengono regolati troviamo quelli di proteine che agiscono come inibitori del segnale di sintesi—> feedback ultracorto, possibilità che recettore dei glucocorticoidi produca proteine inibitorie che spengono il segnale stesso.

I meccanismi sono molto diversi:

NB non sempre consegue attivazione, può esserci anche inibizione

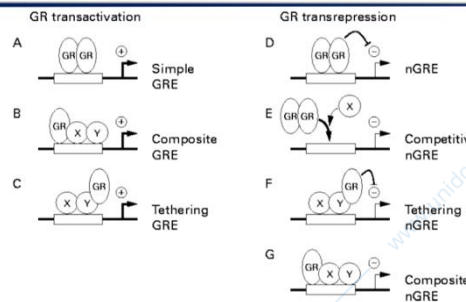
1. Attivazione semplice: Un gene riconosce i recettori dei glucocorticoidi che ne attivano la trascrizione
2. Attivazione composita—> gene non è regolato solo da glucocorticoidi, sono necessarie anche altri fattori di trascrizione. I geni contengono diverse sequenze regolatrici per cui riconoscono molti TF; un singolo elemento regola a bassi livelli la trascrizione del gene, solo azione sinergica si ha azione massimale.
È necessario segnale sincrono tra glucocorticoidi e TF—> se segnale è sfalsato non si ha la possibilità di attivare questo elemento

3. Tethering; trascrizione di un gene avviene primariamente attraverso altri TF ma poi glucocorticoidi potenziano trascrizione agendo su DNA o su TF

Ci può essere anche repressione

1. Repressione diretta
 2. Repressione competitiva—> competizione con un TF che attiva la trascrizione del gene per un sito prossimale impedendo al TF di agire sul gene e inibire la trascrizione del gene stesso
 3. Meccanismo composito
 4. Tethering negativo—> azione TF viene inibita da glucocorticoidi inibendo l'attivazione del meccanismo trascrizionale
- ➔ Meccanismo diretto o meccanismo che dipende da interazione positiva o negativa con TF che va a

Mechanisms of GR transcriptional modulation



regolare trascrizione di uno specifico gene

Questi meccanismi vengono detti genomici; esistono anche dei meccanismi non genomici, in quanto il meccanismo di trans attivazione e trans-repressione non è un meccanismo diretto genomico, perché dipende dal fatto che il glucocorticoide è in grado di interferire con l'azione di diversi TF.

Questo ha una serie di conseguenze; per esempio NFκB è un TF importante nella risposta infiammatoria; se la sua azione viene repressa e inibita dal GRE se ne impedisce la sua azione e se ne determina l'inibizione della risposta infiammatoria da esso scatenata

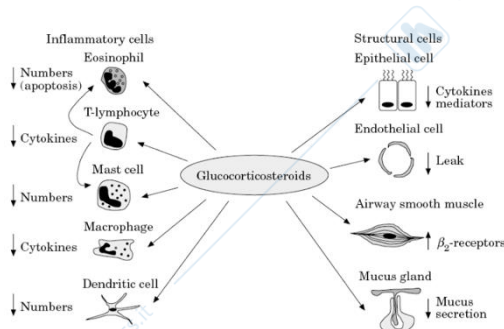
BERSAGLI D'AZIONE

I recettori dei glucocorticoidi sono presenti in diversi distretti e in questi regolano molte funzioni; possono essere modulatori primarie o adiuvanti, associati all'azione di mediatori primari

Nelle cellule infiammatorie (eosinofili, linfociti T, cellule dendritiche) sono regolati in modo inibitorio dai glucocorticoidi; si ha quindi azione che contrasta infiammazione.

Cellule strutturali (epiteliali, endoteliali, muscolatura liscia, vie respiratorie..) vengono regolate in maniera diretta o indiretta

Le cellule strutturali vengono regolate in maniera diretta o indiretta dai glucocorticoidi



Lo stress acuto l'induce sia la liberazione di glucocorticoidi ma anche di catecolammine e l'azione combinata determina una serie di meccanismi quali

1. Mobilizzazione AG

2. Aumento frequenza cardiaca—> catecolamine
3. A livello epatico sostiene la gluconeogenesi
4. Perdita di proteine muscolari per sostenere la gluconeogenesi epatica

Lo stress cronico è una condizione cronica in cui tutto il sistema; tutto il circuito non funziona bene, non risponde in maniera opportuna; si ha innalzamento del sistema immunitario che a sua volta ha conseguenze patologiche.

EFFETTI METABOLICI DEI GLUCOCORTICOIDI

1. Aumento livelli plasmatici di glucosio e aumento del glicogeno muscolare e epatico
2. Metabolismo proteico —> aumento della sintesi proteica nel fegato ma diminuisce nel tessuto linfoide, nel muscolo, tessuto connettivo, adiposo e epiteliale; aumentano i livelli ematici di aa e dell'urea
3. Metabolismo lipidico—> aumento della lipolisi, diminuzione della lipogenesi; aumentano i livelli di AG e Co nel sangue
4. Bilancio elettrolitico—> aumenta la ritenzione di sodio e aumenta l'escrezione acqua, calcio e potassio
5. Influenza la pressione sanguigna —> azione non è diretta, è facilitatoria e porta a
 - I. Aumenta la sensibilità delle cellule vascolari agli agenti pressori
 - II. Riducono la dilatazione endoteliali mediata da NO
 - III. Aumentano la frazione filtrata e l'ipertensione glomerulare
 - IV. Inducono la sintesi di angiotensinogeno e del peptide natriuretico attuale
 - V. Diminuisce la sintesi di PG
6. Influenza il metabolismo osseo e del calcio —> glucocorticoidi *inibiscono la funzione degli osteoblasti*; per questo motivo si possono avere come effetti collaterali osteopenia e osteoporosi

A livello farmacologico distinguiamo

1. Funzione diretta —> antinfiammatoria, anti allergica, antiimmunitaria
2. Azione permissiva; glucocorticoidi vanno ad aumentare l'azione di altri sistemi—> potenzia attività β -2 adrenergici

Quando si considera l'azione farmacologica bisogna considerare

1. Meccanismo a feedback negativo—> glucocorticoide esogeno modifica questo meccanismo, altera normale produzione di glucocorticoidi endogeni—> importante da considerare quando inibisco terapia.
2. La maggior parte di questi steroidi è disegnata per mimare l'attivazione dei glucocorticoidi e modulare/potenziare elementi indotti da glucocorticoidi, in primis oppressione della risposta infiammatoria e immunitaria e allergica è utilizzata meccanismo versatile; non è un meccanismo specifico di una patologia, ma sta alla valle della patologia.

Molte patologie sono caratterizzate da un'anomala risposta immunitaria e infiammatoria; i glucocorticoidi agendo a questo livello in modo aspecifico non contrastano la causa della malattia ma la sua conseguenza.

Azione è aspecifica ma estremamente utile per molteplici condizioni patologiche.

Questa è associata a notevoli benefici terapeutici ma comporta eventi avversi che sono prevedibili; sono efficaci ma ci sono problematiche che sono considerate in quanto ci sono individui fragili su cui queste problematiche possono avere effetti molto negativi—> equilibrio efficacia-tollerabilità va calibrato per ogni soggetto

3. Sono usati anche nel trattamento di trapianti di tessuti e linfopoiesi—> leucemie e linfomi

EFFETTI ANTI-INTIAMMATORI

Non si ha azione specifica; non contrasta causa infiammazione ma infiammazione stessa.

Le azioni antinfiammatorie dei GC sono

- I. Forti
- II. Non selettive
- III. A valle del processo di infiammazione
- IV. Non possiede effetto antibatterico

Il glucocorticoide interagisce con il proprio recettore e va a regolare la liberazione di molecole infiammatorie;
Inibisce COX-2, iNOS, citochine proinfiammatorie.

Aumentano la sintesi della *lipocortina-1* che ha un effetto inibitorio sulla fosfolipasi A₂; di conseguenza si inibisce la COX-2 e lipossigenasi; la cascata infiammatoria viene inibita a monte, in quanto non si ha sintesi trombossiano, leucotrieni e PG

Si aumenta IL-10, citochine antinfiammatoria → equilibrio si sposta verso componente antinfiammatoria

Si ha la regolazione della trascrizione di geni che sintetizzano per proteine coinvolte nell'infiammazione e i loro recettori

- Si aumenta la sintesi di IL-10 e lipocortina 1 → si sposta l'equilibrio verso la componente antinfiammatoria
- Si inibiscono i livelli di PL A₂ e COX-2
- Diminuiscono i livelli di PG e leucotrieni
- Si diminuiscono i livelli delle citochine infiammatorie, IL-1, IL-2, IL-5, IL-6, IL-8 e TNF α

Si inducono poi delle endonucleasi che attivano l'apoptosi nelle cellule infiammatorie come eosinofili e linfociti

Si riducono le funzioni dei leucociti, inclusi i macrofagi

AZIONE IMMUNOSOPRESSIVA E ANTIANAFILATTICA

Inibisce risposta immunitaria ma è anche adiuvante importante in shock anafilattico, inibisce secrezione istamina.

Effetti immunosoppressivi:

1. Inibizione dei macrofagi e altre funzioni delle cellule presentanti l'antigene
2. Diminuzione del numero di linfociti circolanti
3. Basse dosi inibiscono l'immunità cellulare, ad alte dosi inibiscono l'immunità umorale

Gli effetti anafilattici sono legati all'inibizione del rilascio di istamina da parte di basofili e mast cell

TABELLA 46-2 ■ EFFETTI INIBITORI DEI GLUCOCORTICOIDI SULLE RISPOSTE INFIAMMATORIE/IMMUNITARIE		
TIPO CELLULARE	FATTORE INIBITO	COMMENTI
Macrofagi e monociti	Acido arachidonico, PG e LT	Mediati dalla inibizione di COX-2 e PLA ₂ da parte dei glucocorticoidi
	Citochine: IL-1, IL-6 e TNF- α	Produzione e rilascio sono bloccati; le citochine esercitano molteplici effetti sull'infiammazione [per es., ↑ linfociti T, ↑ proliferazione dei fibroblasti]
	Proteine reattive di fase acuta	Queste comprendono il terzo componente del complemento
Cellule endoteliali	ELAM-1 e ICAM-1	ELAM-1 e ICAM-1 sono critiche per la localizzazione dei leucociti
	Proteine reattive di fase acuta	Come sopra per i macrofagi e i monociti
	Citochine (per es., IL-1) Derivati dell'acido arachidonico	
Basofili	Istamina, LTC ₄	Rilascio IgE-dipendente ↓ dai glucocorticoidi
Fibroblasti	Metaboliti dell'acido arachidonico	Come sopra per i macrofagi e i monociti. I glucocorticoidi ↓ la sintesi del DNA indotta dai fattori di crescita e la proliferazione dei fibroblasti
Linfociti	Citochine (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF- α , GM-CSF, interferone γ)	Come sopra per i macrofagi e i monociti

AZIONE ANTISCHOCK

Rilascio mediatori infiammatorio, azione a livello parete dei vasi, riduzione sensibilità ad agenti vasocostrittori, azioni a livello miocardico

1. Riduce il rilascio di fattori infiammatori
2. Aumenta la resistenza dell'organismo alle endotossine batteriche
3. Contrae i vasi sanguigni dilatati e aumenta la contrattilità del miocardio
4. Diminuisce la sensibilità vascolare a agenti vasocostrittori
5. Stabilizza le membrane dei lisosomi—> diminuiscono i fattori che generano la depressione del miocardio

EFFETTI A LIVELLO EMATICO

I GC stimolano l'emopoiesi a livello osseo; si ha

- Aumento delle cellule rosse e dell'Hb
- Ad alti dosi aumentano le piastrine e il fibrinogeno
- Aumenta il numero dei neutrofili ma diminuisce la loro funzione

EFFETTI A LIVELLO GI

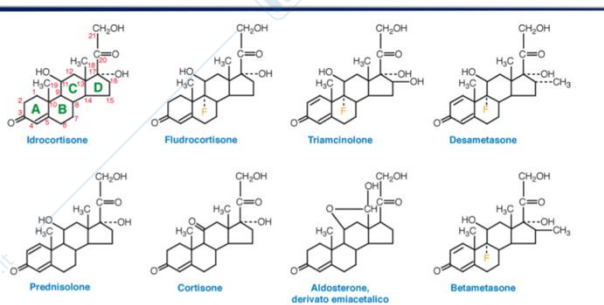
Sono effetti indesiderati, in quanto associabili allo sviluppo di ulcere; vanno infatti ad aumentare la sintesi degli acidi gastrici e della pepsina

EFFETTI A LIVELLO SNC

Si hanno effetti di euforia, eccitazione, insonnia e occasionalmente si ha anedonia.

Dosaggi elevati nei bambini possono indurre convulsioni in quanto potenziamento eccitazione

DIVERSI GLUCOCORTICOIDI



Derivano tutti dal colesterolo da cui tramite diverse strutture si ha diversa selettività; cortisolo è un ormone endogeno ma ha attività elevata anche sui recettori dei mineral corticoidi.

I primi glucocorticoidi di sintesi non possedevano attività specifica, ma erano affini sia sui GRE sia a livello dei recettori mineralcorticoidi—> affinità bilanciate per entrambi recettori; questo determinava molte problematiche in quanto se da un lato si aveva attività antiinfiammatoria legata alla componente glucocorticoidea, dall'altra come conseguente attivazione dei recettori per i mineral corticoidi si determinava ritenzione di sodio, con conseguente ipertensione.

Nello sviluppo di molecole selettive si è passato gradualmente a composti che a essere uno sbilanciamento dell'attività verso la componente antiinfiammatoria, eliminando la componente mineralcorticoidea.

Ci sono composti altamente selettivi che hanno attività mineralcorticoidea nulla (betametasone, desametasone, 6^α-metil-prednisolone) che hanno elevata attività efficacia per quanto riguarda la componente antinfiammatoria—> molto potente

Fluocinolone mantiene attività mineralcorticoidea e viene utilizzato a livello dermico

Beclometasone ha potente attività antinfiammatoria specifica, prima di attività mineralcorticoidea.
Viene usato come spray in trattamento asma

USI CLINICI

1. INSUFFICIENZA ADRENOCORTICALE

Azione per eccellenza è l'insufficienza adrenocorticale

L'insufficienza surrenalica può essere la conseguenza di lesioni organiche o funzionali a carico della corticale del surrene (insufficienza surrenalica primitiva o morbo di Addison), ma anche di lesioni organiche o funzionali dell'ipofisi o dell'ipotalamo.

Anche interventi chirurgici di rimozione bilaterale delle ghiandole.

2. ADIUVANTI IN INFEZIONI

Vengono usati in infezioni batteriche ma anche virali.

Nel primo caso vengono utilizzati nel caso di dissenteria fulminante, meningite batterica, tifo, polmoniti, setticemia, TBC, scarlattina.

Nel secondo caso sono coinvolti nel trattamento di epatite, parotite, encefalite Giapponese e morbillo

3. DECORSO INFIAMMAZIONI CHE HANNO SEQUELE

Vengono somministrati nel decorso di meningite piogenica, encefalite, pericardite, problemi cardiaci reumatoidi, artrite traumatica, infiammazione iride, cheratite (infiammazione della cornea), ustioni.

4. AZIONE SUPPORTIVA AGLI SHOCK

Usato in shock settici, anafilattici cardiogenici e ipovolemici

5. DISORDINI AUTOIMMUNI E ALLERGICI

Disordini autoimmuni—> febbre reumatica, miocardite reumatica, artrite reumatoide, artrite reumatica, lupus, poliartrite nodosa, dermatomiosi, sindrome nefrotica

Disordini allergici—> orticaria, rinite allergica, asma, febbre da fieno, dermatite da contatto, malattia da siero, edema angioneurotico

Usati anche nel caso di trapianto di organi

6. PATOLOGIE EMATICHE

Leucemia linfoblastica acuta, anemia aplastica, granulocitopenia, trombocitopenia

7. USO LOCALE SULLA PELLE

In questo caso si preferiscono *idrocortisone, prednisolone e fluocinolone*

Sono usati per dermatite da contatto, eczema, psoriasi e neurodermatite

EFFETTI COLLATERALI DEL TRATTAMENTO CRONICO

1. SINDROME DI CUSHING

È una sindrome causata da un eccesso di corticoidi che si manifesta come aumento del peso ponderale, assottigliamento della pelle, braccia e gambe sottili, acne, irsutismo, edema, ipokaliemia, ipertensione, diabete.

Si ha faccia tonda con guance rossastre, scarsa cicatrizzazione delle ferite, fragilità capillare, disordini neuropsichiatrici, debolezza muscolare, osteoporosi

2. INDUZIONE O AGGRAVAMENTO DELL'INFEZIONE

3. COMPLICAZIONI DEL TRATTO DIGESTIVO—> induzione o aggravamento dell'ulcera peptica ma si hanno più raramente pancreatiti, epatiti sebaceose
4. COMPLICAZIONI DEL SISTEMA CV—> ipertensione e aterosclerosi
5. OSTEOPOROSI
6. DIFFICOLTA' CICATRIZZAZIONE
7. TERATOGENI IN GRAVIDANZA
8. TEMPI DI RIPRESA

- ➔ Bisogna tenere in considerazione effetti collaterali e withdrawal, sintomatologia che si manifesta quando si decide di interrompere la terapia.
- ➔ Non sono effetti inaspettati, sono legati al loro meccanismo d'azione

Si osservano durante un uso cronico; uso acuto e temporaneo di glucocorticoidi non comporta conseguenze rilevanti

Nella terapia cronica bisogna considerare anche dalla sintomatologia che si manifesta nell'interruzione della terapia

1. Insufficienza surrenale iatrogena
2. Ricaduta o peggioramento della condizione patologica originale

Dosaggi devono essere calibrati su condizione patologica e su individuo

Bisogna considerare comorbidità, problematiche che potrebbero insorgere
Va fatto attento monitoraggio per controllare le conseguenze

Brusca insufficienza può portare a

- Insufficienza surrenale iatrogena
- Ricaduta e peggioramento della condizione originale per cui il farmaco era stato prescritto

RACCOMANDAZIONI EULAR

The ADVERSE effects of glucocorticoid therapy should be considered and discussed with the patient before glucocorticoid therapy is started

This advice should be reinforced by giving information regarding glucocorticoid management

If glucocorticoids are to be used for a more prolonged period of time, a "glucocorticoid card" is to be issued to every patient, with the date of commencement of treatment, the initial dosage and the subsequent reductions and maintenance regimens

Scelta farmaco fatta su storia del paziente—> alcune patologie, come osteoporosi potrebbero essere aggravate

Bisogna informare il soggetto delle controindicazioni della patologia.

Carta glucocorticoidi spiega schema posologico anche al momento in cui patologia deve essere interrotta

Dosaggi devono essere calibrati su condizione patologica e su individuo

Bisogna considerare comorbidità, problematiche che potrebbero insorgere

Va fatto attento monitoraggio per controllare le conseguenze

- Initial steroid dose/dosage reduction/long-term dosing depends on underlying rheumatic disease, disease activity, patient response
- Comorbidity should be evaluated—> hypertension, DM, peptic ulcer, fractures and osteoporosis, cataract/glaucoma, infection, dyslipidaemia, NSAID
- Monitoring: —> body weight, BP, oedema, lipid, glucose, ocular pressure, cardiac insufficiency
- Prevention of bone loss—> anti-resorptives+calcium+Vitamin D (assess of steroid dose/duration/BMD)
- Children should be monitored for growth

- IV Steroid during surgery if systemic steroid is used for >1 month
- Gastric protection if concomittent use of NSAID

INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO

Interruzione del trattamento richiede una modalità al fine di contrastare la brusca mancanza degli ormoni. Il recupero dell'attività dell'asse HPA; viene inibita dai 2 giorni dino ai 12 mesi.

Questo va su tutti i bersagli determinando tutte azioni ma agisce a feedback, spegnendo la sintesi glucocorticoidi endogeni.

Per questo motivo l'asse HPA va incontro ad atrofia, non liberano i glucocorticoidi endogeni

Con il termine della terapia il glucocorticoide somministrato viene eliminato ma l'asse è spento e necessita di un intervallo di tempo per riprendere la funzionalità.

Il tempo di recupero dipende dal tipo di corticoide, della dose e del tempo di utilizzo. Dosi elevate e durate prolungate causeranno uno spegnimento estremamente importante

Considerando i tempi di recupero dell'asse, nell'arco di un mese i livelli basali di cortisolo sono ancora molto ridotti, così come i livelli di ACTH; se testiamo l'asse HPA la risposta è ancora alterata—> inducendo stress acuto non si ha risposta.

Nell'arco di un periodo tra 2 e i 5 mesi abbiamo una normalizzazione dei livelli di ACTH, ma la funzione dell'asse è ancora anomala.

Sono necessari dai 6 ai 9 mesi affinché la normalizzazione di ACTH si traduca in normalizzazione dei livelli mattutini nel cortisolo ma sono necessari più di 9 mesi per riprendere la funzionalità dell'asse.

Per evitare brusca interruzione si cerca di far adattare sistema alla mancata somministrazione di molecole esogene;

- Se il trattamento è breve (1-2 settimane) il sistema si riequilibra automatonomamente —> può esserci graduale riduzione del dosaggio in pochi giorni; se per 10 giorni abbiamo usato un dato dosaggio di un glucocorticoide possiamo dimezzarlo per 4 giorni, poi ridurlo a $\frac{1}{4}$ e così via—> interruzione graduale
- Se il trattamento è cronico si cerca di sostituire farmaco a lunga durata d'azione con uno più breve e si cerca di modificare la posologia per ridurla gradualmente.
Non si ha ricetta precisa; si può ridurre del 20% dosaggio ogni 2 giorni, usare farmaci a giorni alterni—> Procedura molto lenta perché riducendo quota esogena vado a riattivare HPA.

Nella riduzione bisogna controllare condizione patologia per cui erano stati somministrati i glucocorticoidi; la decisione di interrompere la terapia presuppone che condizione patologica iniziale si sia risolta, ma bisogna valutare se in questo cambiamento posologico per eliminare il glucocorticoide compaiono segni di riasecerbazione della malattia.

Se la terapia è prolungata monitoraggio deve essere prolungato nel tempo.

CONTROINDICAZIONI

I GC non possono essere somministrati a pazienti con

- peptic ulcer, heart disease, heavy hypertension with heart failure,
- infectious disease such as varicella,tuberculosis,
- ipsochoses, epilepsy,
- osteoporosis, diabetes, or glaucoma

SCHEMI POSOLOGICI

- Basso dosaggio utilizzato per la terapia di rimpiazzamento—> Addison, rimozione surrenali —> dosaggio basso e costante perché
- Terapia a lungo termine necessita di un iniziale dosaggio che viene abbassato per mantenimento costante dell'effetto
- Alto dosaggio per terapia acuta—> terapie implosive, dosaggio molto alto. Terapia per via parenterale che ha orientamento a contrastare una situazione acuta

PRINCIPALI IMPIEGHI DI ALCUNI GLUCOCORTICOIDI DI SINTESI

For most clinical purposes, synthetic glucocorticoids are used because they have a higher affinity for the receptor, are less activated and have little or no salt-retaining properties.

1. Hydrocortisone—> used for: orally for replacement therapy, i.v. for shock and asthma, topically for eczema (ointment) and enemas (ulcerative colitis).
2. Prednisolone—> the most widely used drug given orally in inflammation and allergic diseases.
3. Betamethasone and dexamethasone:—> very potent, w/o salt-retaining properties; thus, very useful for high-dose therapies (e.g., cerebral edemas).
4. Beclometasone dipropionate, budesonide:—> pass membranes poorly; more active when applied topically (severe eczema for local anti-inflammatory effects) than orally; used in asthma, (aerosol).
5. Triamcinolone:—> used for severe asthma and for local joint inflammation (intra-articular injection).

ECCESSO DI GLUCOCORTICOIDI,

È causato o dalla sindrome di Cushing o da periodi di stress che altera ritmi circadiani

Sindrome di Cushing

Glucocorticosteroid Excess

Best seen in periods of stress

Cortisol release occurs in a diurnal pattern
Highest in mid-morning
Lowest in the middle of the night

Cushing's syndrome

(usually caused by a ACTH-secreting tumor)

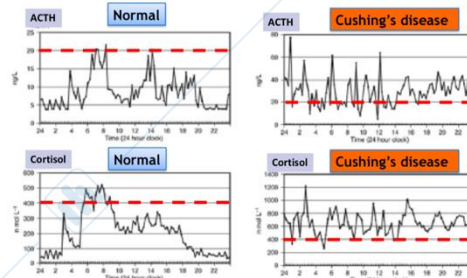
Muscle weakness
Central fat deposition
"moon" face
Capillary fragility
Hypertension
Glucose intolerance
Neuropsychiatric disorders
Pigmented abdominal striae



Effetti a livello SNC ma anche fisico

Condizione patologica generalmente causata da cronica assunzione **glucocorticoidi esogeni**; ci sono anche situazioni oncologiche a carico dell'ipofisi o del surrene che portano a iperproduzione di glucocorticoidi.

Circadian Rhythm of ACTH and Cortisol is Disrupted In Cushing Disease



Il sistema HPA si squilibra; ritmi circadiani sono squilibrati.

Normalmente ACTH ha picco premattutino a circa 20 mg/l con altri due picchi pomeridiani e a seguito di quest'abbiamo picco mattutino di cortisolo a 400 mmol/l e altri due picchi post-prandiale e serale.

Nel Cushing le concentrazioni sono

1. perennemente superiori al picco di concentrazione normale di ACTH che di cortisolo
2. Non si ha picco

—> squilibrio complessivo della funzionalità del sistema, il nostro organismo rimane cronicamente esposto all'azione dei glucocorticoidi

Trattamento del morbo Cushing

- Rimozione chirurgica del tumore secernente
- Inibitori della sintesi – Ketoconazolo (CYP17) – Metyrapone (CYP11B1) – Etomidato (CYP11B1) – Mitotano (CYP11A1)—> specificità per enzimi coinvolti nella sintesi del cortisolo
- Inibitori della secrezione – Nessuno
- Antagonisti recettori glucocorticoidi —> mifepristone (RU-486); meccanismo non selettivo, in quanto è antagonista dei recettori del progesterone “pillola del giorno dopo”

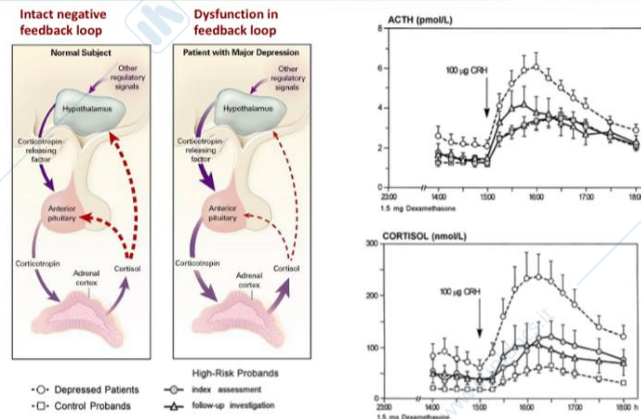
RUOLO DEI GLUCOCORTICOIDI NEL SNC

- Eccesso od insufficienza di GCs possono determinare instabilità emotiva e deficit cognitivi
- Bassi livelli potrebbero proteggere il cervello dall'ansia—> stress acuto può aumentare le funzionalità cognitive (—> devo programmare piano d'azione per risolvere la situazione). Se meccanismi di feedback non sono funzionanti si ha genesi di una patologia
- Glucocorticosteroidi riducono:
 - Formazione di cAMP indotto da NE in corteccia
 - Recettori 5-HT_{1A} nell'ippocampo e aumento recettori 5HT₂ in corteccia.
 - Produzione di CRF (che stimola il SN simpatico)
- Shift può provocare depressione

Nella depressione si osserva un malfunzionamento dell'asse HPA; se misuro in soggetti controllo o in soggetti depressi i livelli di cortisolo o ACTH notiamo che i picchi di questi ormoni sono diversi, si ha aumento cronico dei livelli di questi ormoni e *difetto nel meccanismo di feedback*. —> meccanismo molto importante—> spegnimento dell'asse e atrofia HPA ha grave conseguenza

DEX/CRH Test: state or trait for depression?

Modell et al., Neuropsychopharmacology, 15



Nella depressione e nelle patologie stress-correlata l'innalzamento patologico del cortisolo si ha a causa di un malfunzionamento del segnale inibitorio; il cortisolo che viene rilasciato dovrebbe agire inibendo la sua sintesi, ma in realtà questo meccanismo funziona di meno e quindi manca il filtro, manca feedback e si ha innalzamento patologico del cortisolo che determina atrofia a livello neuronale e quindi modificazione struttura SNC.

Questo è evidenziato dal fatto che risposta a somministrazione di ACTH e GRH è diversa in soggetti controllo e soggetti depressi;

Nei soggetti normali la somministrazione di CRH attiva l'asse e i livelli di cortisolo aumentano fino a livello massimo e poi scendono per attivazione del meccanismo a feedback.

Somministrando la stessa dose di CRH a un paziente depresso si ha eccessivo innalzamento perché il meccanismo non funziona

CRH attiva asse in paziente depresso si ha innalzamento eccessivo dei livelli di ACTH e CRH perché il sistema non funziona

MINERALCORTICOIDI

Ipotalamo ipofisi e ghiandole surrenali sono coinvolte anche nella regolazione dei volumi dei fluidi extracellulari tramite due meccanismi indipendenti

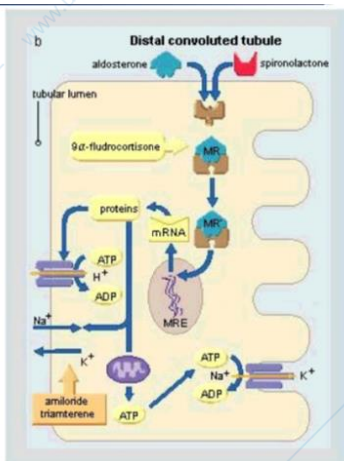
- Il bilancio del sodio è controllato dai mineralcorticoidi
- Il bilancio dell'acqua è regolato dalla vasopressina

Sodio e i suoi anioni cloro e bicarbonato sono i maggiori componenti osmotici dei fluidi extracellulari

La regolazione della perdita di sodio da parte di rene, pelle e intestino è molto importante e vece il coinvolgimento del maggior mineralcorticoide, l'**aldosterone**.

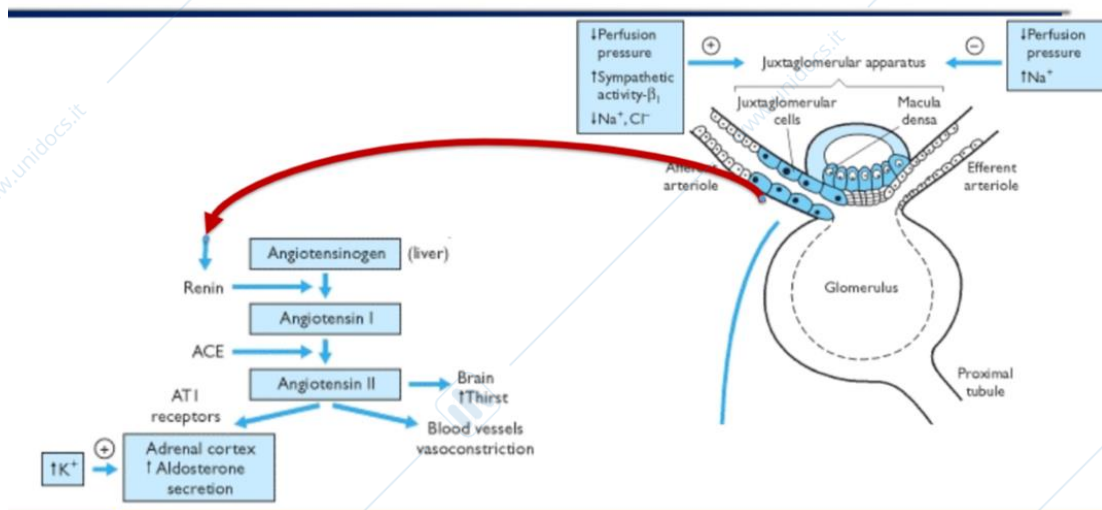
L'aldosterone agisce principalmente a livello del tubulo distale e del dotto collettore del nefrone e causa

- Ritenzione di sodio
- Aumento della ritenzione idrica
- Aumento della secrezione di potassio
- Aumenta il volume ematico e di conseguenza la pressione sanguigna,



L'angiotensina 2 agisce sui suoi recettori presenti a livello della zona glomerulosa del surrene e aumenta la sintesi di aldosterone. Questo mineral corticoide regola l'espressione di alcuni geni presenti nel rene, cervello e vasi che esprimono il recettore per i mineralcorticoidi. Agisce in modo positivo attivando questi geni.

Il recettore dei mineralcorticoidi può essere attivato sia da aldosterone che cortisolo



REGOLAZIONE DEL SODIO DA PARTE DELL'ALDOSTERONE

Il recettore dei mineralcorticoidi è protetto dall'attivazione da parte del cortisolo da enzimi che lo degradano selettivamente.

L'aldosterone induce geni che aumentano l'espressione di pompe $\text{Na}^+\text{-K}^+$ e canali ionici a livello del tubulo distale.

Aumenta anche la sintesi di enzimi mitocondriali critici per il riassorbimento di sodio e per l'escrezione di potassio e protoni.

L'aldosterone previene la perdita intestinale e da parte della pelle di sodio

Ha azione anche a livello cerebrale e vascolare per aumentare la pressione sanguigna

CARENZA DI MINERALCORTICOIDI

Causes

Usually caused by destruction of the adrenal cortices (Addison's Disease).

Secondary to chronic renal disease, hyporeninemic & hypoaldosteronism

Symptoms

- Hyperkalemia
- Acidosis
- Hypovolemia
- Postural hypotension – Poor skin turgor
- Reduced urine output

→ Treatment replacement with fludrocortisone and sodium

ECESSO DI MINERALCORTICOIDI

Hypertension – hallmark sign: high Na⁺, low K⁺

Usually secondary to excessive activation of the RAS

- Renal artery stenosis
- Increased renin, AT II and aldosterone

Primary mineralocorticoidism

- adenoma of the adrenals

Idiopathic hyperaldosteronism

→ Treatment (antagonisti MR) : spironolactone e eplerenone