

## **Kortikosteroidi: mehanizmi dejstva i farmakološki efekti**

**Miroslav M. Savić**

Institut za farmakologiju, Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu,  
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

---

### **Kratak sadržaj**

Raznovrsni fiziološki i farmakološki efekti kortikosteroida pripisuju se genomskim i ne-genomskim mehanizmima. Genomski mehanizmi uključuju direktno vezivanje za DNK i regulaciju transkripcije osetljivih gena, kao i protein-protein interakcije sa drugim transkripcionim faktorima. Oba puta podrazumevaju aktivaciju citosolnih receptora za glukokortikoide ili mineralokortikoide i interakcije sa različitim pratećim proteinima, što dovodi do ushodne ili nishodne regulacije ekspresije osetljivih gena. Brzi ne-genomski efekti se takođe pokreću citosolnim receptorima, ali dodatno i receptorima vezanim za membrane i mogućim direktnim interakcijama sa ćelijskim membranama. Lokalni metabolizam pod dejstvom 11 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaznih enzima je odgovoran za selektivni pristup kortizola glukokortikoidnim ili mineralokortikoidnim receptorima u različitim tkivima. Efekti kortikosteroida su brojni, i uključuju promene u metabolizmu ugljenih hidrata, proteina i masti, zatim održavanje ravnoteže vode i elektrolita, kao i očuvanje normalne funkcije kardiovaskularnog sistema, imunskog sistema, bubrega, skeletnih mišića, endokrinog sistema i nervnog sistema. Ovi hormoni su od suštinskog značaja za očuvanje života, i omogućuju organizmu da se izbori sa fizičkim i emocionalnim stresom.

**Ključne reči:** kortikosteroid, glukokortikoid, mineralokortikod, genomski, ne-genomski efekti

---

Kora nadbubrežnih žlezda se sastoji od tri histološki i funkcionalno odvojena odeljka, u kojima se, pod različim regulatornim uticajima, stvaraju raznovrsni steroidni hormoni. *Zona glomerulosa* predstavlja tanak sloj ćelija ispod same kapsule, koji čini oko 15% kore. Kao glavni proizvod, ćelije ove zone sekretuju mineralokortikoid aldosteron. *Zona fasciculata* je srednji, najširi sloj koji čini oko 75% kore nadbubrežne žlezde, i u njoj se najviše sekretuje glukokortikoid kortizol. *Zona reticularis* je unutrašnji, duboki sloj kore, koji sekretuje androgene dehidroepiandrosteron i androstendion. Za „istraživanja vezana za hormone kore nadbubrega, njihovu strukturu i biološke efekte“, istraživači Hench, Kendall i Reichstein su još 1950. godine dobili Nobelovu nagradu; ipak, ovi hormoni i danas „intrigiraju i frustriraju“ brojne istraživače (1-3).

Pod kortikosteroidima se podrazumevaju hormoni kore nadbubrežne žlezde sa mineralokortikoidnom i glukokortikoidnom aktivnošću. Glukokortikoidi utiču na aktivnost gotovo svake ćelije u organizmu, i modulišu ekspresiju približno 10% naših gena; s druge strane, efekti mineralokortikoida su mnogo ograničeniji. Efekti kortikosteroida su brojni i uključuju promene u metabolizmu ugljenih hidrata, proteina i masti, zatim održavanje ravnoteže vode i elektrolita, kao i očuvanje normalne funkcije kardiovaskularnog sistema, imunskog sistema, bubrega, skeletnih mišića, endokrinog sistema i nervnog sistema. Kortikosteroidi omogućavaju preživljavanje u stresnim situacijama. Dok se pod optimalnim uslovima dnevno sekretuje oko 15 mg kortizola i oko 0,15 mg aldosterona (uz 3 mg kortikosterona i 0,2 mg deoksikortikosterona), fizički i emocionalni stres mogu da udesetostruče stvaranje kortizola. U odsustvu kore nadbubrega, preživljavanje je moguće jedino u strogo kontrolisanim uslovima, koji podrazumevaju adekvatnu i redovnu ishranu, uzimanje relativno velikih količina natrijum hlorida i održavanje adekvatne temperature okoline. Stresovi kao što su infekcija i trauma, pod ovakvim okolnostima, mogu ugroziti život (2-4).

## **Regulacija oslobađanja kortikosteroida**

Stvaranje i oslobađanje aldosterona zavisi od elektrolitnog sastava plazme i aktivnosti sistema renin-angiotenzin. Povećanje koncentracije kalijuma u ekstracelularnoj tečnosti i nivoa angiotenzina II jako povećava sekreciju aldosterona, dok povećanje koncentracije natrijuma veoma blago smanjuje sekreciju aldosterona. Adrenokortikotropni hormon (ACTH) iz prednjeg režnja hipofize je neophodan za sekreciju aldosterona, ali ima malu ulogu u kontroli brzine sekrecije (2).

Sekreciju glukokortikoda reguliše osovina hipotalamus–hipofiza–nadbubrežna žlezda. Hipotalamus prima, prati i integriše neuralne i humoralne

informacije iz brojnih izvora. Stimulacija hipotalamusa omogućava lučenje dva neurohormona iz parvocelularnih neurona: oslobađajućeg faktora (hormona) za kortikotropin – CRF (CRH) i arginin vazopresina (AVP). Ova dva neurohormona portalnim krvotokom dospevaju do prednjeg režnja hipofize (adenohipofiza) u kome prouzrokuju oslobađanje ACTH, polipeptidnog hormona sastavljenog iz 39 aminokiselinskih ostataka. ACTH se sintetiše iz prekursora – proopiomelanokortina (POMC), i preko melanokortinskog receptora tipa 2 (MCR2) stimuliše ćelije zone fasciculate da sintetišu glukokortikoide. Odgovor adrenokortikalnih ćelija na dejstvo ACTH ima dve faze: akutnu fazu – koja se javlja u toku nekoliko sekundi ili minuta, i podrazumeva pojačano snabdevanje enzima uključenih u proces steroidogeneze supstratom – holesterolom, i hroničnu fazu – koja se dešava posle nekoliko časova, i podrazumeva indukciju transkripcije enzima steroidogeneze (2-4).

Sekrecija i CRH/AVP i ACTH je pod uticajem negativne povratne sprege glukokortikoida: pri povišenim koncentracijama bilo endogenih bilo egzogenih glukokortikoida dolazi do inhibicije sekrecije ova dva hormona. Serumske koncentracije glukokortikoida pokazuju velike, 3-5-ostruke varijacije u toku dana (cirkadijalni ritam), maksimalne su neposredno pre buđenja, a dostižu nadir u ranoj fazi sna. Otuda, aktuelan hormonski odgovor na stres varira u magnitudi u zavisnosti od prirode, intenziteta i trajanja stimulusa, kao i prethodnog iskustva i glukokortikoidnog tonusa pojedinca (3).

## Receptori za kortikosteroide

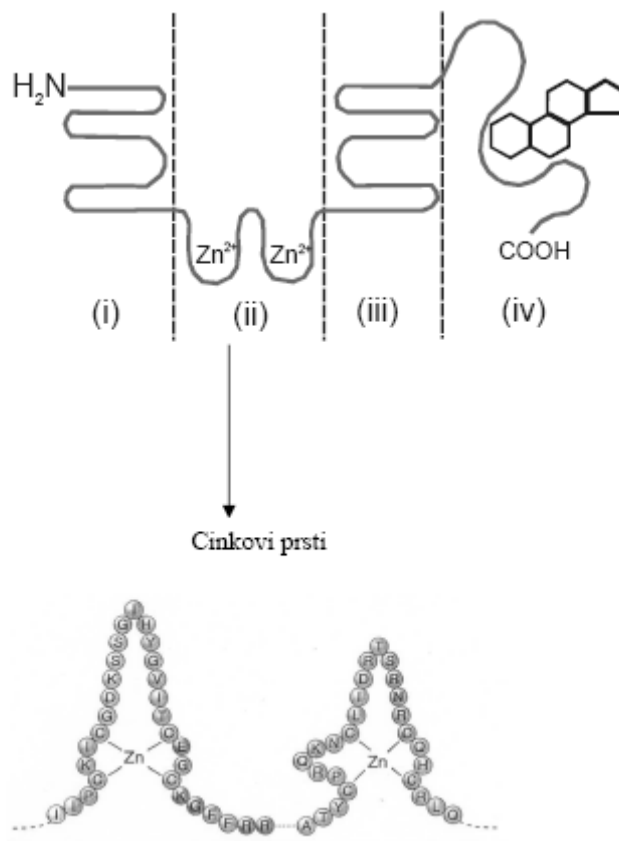
Glukokortikoidni receptor (GR) i mineralokortikoidni receptor (MR) spadaju u klasične predstavnike superfamilije tzv. jedarnih receptora, lokalizovanih, u odsustvu hormona, u citosolu. Funkcionalno, ovi receptori predstavljaju ligand-zavisne transkripcione faktore, koji modifikuju transkripciju gena (5).

MR ima visok i približno podjednak afinitet ( $K_d$  oko 0.5-2 nM) za kortizol, kortikosteron i aldosteron. Ima ograničenu distribuciju, prisutan je u epitelnim ćelijama distalnog tubula i drugim ćelijama uključenim u održavanje  $Na^+K^+$  balansa (znojne žlezde, pljuvačne žlezde, kolon), ali i u pojedinim regijama mozga, posebno limbičkom sistemu. S druge strane, GR je nižeg afiniteta ( $K_d$  za kortizol/kortikosteron približno 10-20 nM), selektivan je za glukokortikoide i ne veže aldosteron. Slobodne koncentracije endogenih glukokortikoida koje difunduju iz cirkulacije u tkiva u nadiru cirkadijalnog ritma iznose 0.5-1 nM, i iznose 20-30% maksimalnih vrednosti u toku dana. U uslovima izrazite reakcije na stres, koncentracije slobodnog kortizola/kortikosterona mogu da pređu vrednosti od 300 nM. Najvažniji faktor koji reguliše pristup endogenih glukokortikoida receptorima (GR i MR) jeste

lokalni metabolizam steroida u ciljnim ćelijama (fenomen koji se ponekad označava kao pre-receptorski metabolizam). Enzim  $11\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaza ( $11\beta$ -HSD) katalizuje međusobno prevođenje kortizola i kortizona, dok aldosteron nije supstrat za ovaj enzim. Postoje dva izoenzima: tip 1 ( $11\beta$  – HSD1), koji katalizuje konverziju kortizona (neaktivan oblik) u kortizol (aktivan oblik), i tip 2 ( $11\beta$  – HSD2), koji katalizuje konverziju kortizola u kortizon. Tip 2 enzima je lokalizovan u ćelijama uključenim u održavanje  $\text{Na}^+\text{K}^+$  balansa, gde obezbeđuje da aldosteron, a ne kortizol, ostvaruje regulatorne efekte na homeostazu vode i elektolita, kao i u tkivima (placenta, mozak u razvoju) koja zahtevaju zaštitu od potencijalno štetnih efekata visokih koncentracija kortizola. U tkivima u kojima ovaj enzim nije eksprimiran (adultni mozak, kardiomiociti), kortizol je primarni agonist na MR. S druge strane, tip 1 enzima ima široku distribuciju, i povećava koncentraciju aktivnih glukokortikoida u onim tkivima u kojima ovi hormoni imaju ključnu regulatornu ulogu (npr. jetra) (3, 6).

Nuklearni receptori poseduju u svojoj strukturi četiri funkcionalna domena (Slika 1):

- (i) N-terminalni domen koji aktivira transkripciju specifičnog gena; u okviru njega postoji  $\text{AF}_1$  (eng. activation function-1) mesto koje može vezivati druge transkripcione faktore i tako modifikovati vezivanje ili aktivnost samog receptora;
- (ii) Domen za vezivanje za DNK, koji sadrži približno 60 aminokiselinskih ostataka. Ovaj domen ima dve petlje – cinkovi prsti – od kojih svaka sadrži približno 15 aminokiselinskih ostataka. U okviru svake petlje postoji jon cinka koji ostvaruje veze sa polipeptidnim petljama preko 4 cisteinska ostatka i drži ove petlje u posebnim konformacionim stanjima. Petlje okružuju DNK spiralu, te tako kontrolišu aktivaciju transkripcije; takođe, ovaj domen učestvuje u nastanku dimera;
- (iii) Visoko fleksibilni zglobni region koji povezuje domen za vezivanje za DNK sa C-terminalnim domenom koji vezuje ligand. Učestvuje u lokalizaciji jedra, transkripciji i nastanku dimera;
- (iv) C – terminalni domen koji vezuje ligand, takođe učestvuje u lokalizaciji jedra i nastanku dimera. Ovaj domen poseduje hidrofobni džep za vezivanje liganda, pored koga postoji džep za vezivanje koaktivatora (kofaktora) –  $\text{AF}_2$  mesto, za koje se vezuju različiti koaktivatori koji određuju transkripcionu aktivnost nuklearnog receptora. U okviru ovog domena se nalazi i region koji vezuje HSP i druge proteine (4).



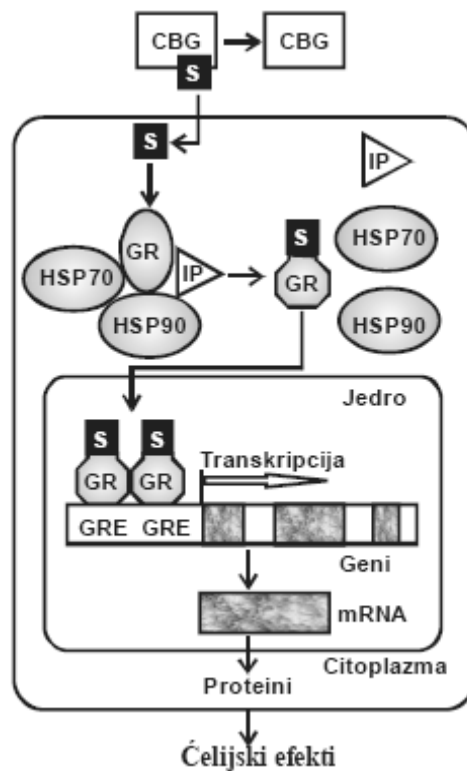
**Slika 1 Funkcionalni domeni nuklearnog receptora** (preuzeto iz reference 4)

**Figure 1 Functional domains of a nuclear receptor** (redrawn from the reference 4)

Specifičnost na nivou DNK, odnosno efekti koji se izazivaju, zavise od N-terminalnog domena i domena kojim se receptor vezuje za DNK, pre nego od domena koji vezuje ligand; tako, himerni receptori koji se sastoje od N-terminalnog domena/DNK veznog mesta jednog receptora (hormon A) i domena koji vezuje hormon drugog receptora (hormon B), odgovaraju na hormon B ali izazivaju efekte vezane za hormon A (4, 5).

Glukokortikoidi su lipofilne supstance i ulaze u ćelije pasivnom difuzijom (Slika 2). Nakon ulaska u ćeliju vezuju se za GR u citoplazmi. Postoje dve izoforme GR označene sa GR $\alpha$  i GR $\beta$  – visoko homologna izoforma kojoj nedostaje C-terminalni domen za vezivanje liganda i izgleda da

se ova forma ne javlja in vivo. GR $\alpha$  su klonirani, sadrže 777 aminokiselinskih ostataka i pronađeni su u skoro svim tkivima – oko 3.000 do 30.000 kopija po ćeliji (4-6).



**Slika 2** Ćelijski mehanizam dejstva liganda (S) za glukokortikoidni receptor (GR). CBG: kortikosteroid vezujući globulin (preuzeto iz reference 2)

**Figure 2** Cellular mechanism of action of a ligand (S) for the glucocorticoid receptor (GR). CBG: corticosteroid binding globulin (redrawn from the reference 2)

U inaktivnom stanju (kada za njega nije vezan glukokortikoid), receptor se nalazi u kompleksu sa drugim proteinima – „heat shock” proteinima (HSP) – HSP90 i HSP70 (grupa proteina indukovanih stresom) i imunofilinom – IP56 (spada u grupu intracelularnih proteina koji vezuju imunosupresivne agense ciklosporin i takrolimus). Ovi proteini maskiraju domen pomoću koga se receptor vezuje za DNK, pa zbog toga on ne može da utiče na transkripciju

gena. Kada dođe do interakcije GR sa glukokortikoidom, receptor postaje aktivan – disosuje od HSP i podleže konformacionoj promeni, kojom se otkriva domen kojim se receptor vezuje za DNK. Zatim se kompleks glukokortikoid – GR udružuje sa istim takvim kompleksom pri čemu nastaje homodimer (mogući su i heterodimeri sa MR), koji se zatim translocira do jedra, verovatno uz pomoć citoskeleta. Vreme translokacije se procenjuje na period do 20 min. U jedru se ovaj homodimer vezuje za „pozitivne” ili „negativne” elemente DNK koji reaguju (odgovaraju) na glukokortikoide – GRE (eng. glucocorticoid response elements). GRE se nalaze u promotorskom regionu – sekvenci nukleotida na početku segmenta DNK koji se transkribuje. Nakon vezivanja homodimera za GRE, dolazi do odgovarajućih promena u transkripciji pojedinih gena – indukcije (započinjanja) ili represije (sprečavanja) transkripcije. GR se nakon završene transkripcije reciklira u ATP zavisnom procesu i ponovo vezuje za HSP u citoplazmi, čime se ciklus završava (2, 5).

Postoje dva osnovna signalna puta pomoću kojih se ostvaruju promene u transkripciji gena. Jedan signalni put se odvija putem direktnog vezivanja homodimera glukokortikoid – GR za DNK. Ovim signalnim putem se objašnjavaju osnovni mehanizmi indukcije i represije transkripcije određenih gena. Drugi signalni put uključuje protein – protein interakcije, odnosno interakcije homodimera glukokortikoid – GR sa transkripcionim faktorima, kao što su nuklearni faktor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) i aktivator protein-1 (AP-1), pri čemu dolazi do inhibicije funkcija ovih transkripcionih faktora, odnosno represije transkripcije gena u čijoj ekspresiji ovi transkripcioni faktori učestvuju. Preko ovog signalnog puta se objašnjavaju Fos/Jun mehanizam i NF –  $\kappa$ B mehanizam represije transkripcije odgovarajućih gena. Iako su glukokortikoidi i GR esencijalni za preživljavanje, izgleda da za ovu osobinu nisu odgovorne interakcije GR-specifični GRE. Naime, miševi sa potpunim nedostatkom bilo koje funkcije GR, umirali su odmah po rođenju, dok su miševi, kod kojih mutirani GR nije bio u stanju da se veže za DNK, preživljavali. Ova ispitivanja su ukazala da je kritična funkcija GR za preživljavanje u stvari protein – protein interakcija sa drugim transkripcionim faktorima (5-7).

## **Brzi efekti glukokortikoida**

Efekti glukokortikoida koji se odvijaju preko modulacije genske ekspresije nisu trenutni, jer je potrebno vreme za sintezu proteina, odnosno degradaciju prethodno sintetisanih proteina, čija je dalja sinteza sprečena usled dejstva glukokortikoida. Dakle, ovi efekti su spori, potrebno je da prođe nekoliko časova ili dana da bi se ispoljili, i ne mogu da objasne pojedine manifestacije dejstva glukokortikoida koje nastupaju brzo. Ovi brzi efekti nisu uslovljeni interakcijom sa genima, nego se pripisuju interakciji sa ćelijskim

membranama, vezivanju za specifične membranske receptore, i ne-genomskim efektima vezivanja za intracelularne receptore (7).

Kada su prisutni u visokim koncentracijama, glukokortikoidi se mogu inkorporirati u strukturu plazmatskih i mitohondrijalnih membrana, menjajući njihove fizičko-hemijske osobine i aktivnost membranskih proteina. Utvrđeno je da glukokortikoidi mogu da povećaju curenje protona preko membrane mitohondrija, sa posledičnim oštećenjem sinteze ATP. Prema drugoj hipotezi o brzim efektima glukokortikoida, membranski GR nije jednostavno intracelularni receptor koji je transportovan u ćelijsku membranu, već predstavlja varijantu receptora koja, iz jedinstvenog gena, nastaje različitim pre-ili post-translacijskim modifikacijama. Pokazano je da glukokortikoidi mogu brzo da povećaju ili smanje stanje fosforilacije 116 različitih supstrata za kinazne enzime, koji su verovatno regulisani membranskim receptorima. Konačno, oslobađanje pratećih molekula iz kompleksa sa GR u citosolu pod dejstvom glukokortikoida može da dovede do brzih, ne-genomskih efekata. Jedan od ovih efekata je oslobađanje aneksina-1 (ranije nazvanog lipokortin), što doprinosi antiinflamatornom efektu glukokortikoida (3, 7).

## **Farmakološki efekti kortikosteroida**

Tradicionalno, efekti kortikosteroida su podeljeni na: fiziološke – efekte koji nastaju pri koncentracijama kortikosteroida koje se normalno postižu u toku dana, i farmakološke – efekte koji se javljaju jedino pri dozama koje premašuju one koje se normalno produkuju. Noviji koncept ukazuje da su i antiinflamatorni i imunosupresivni efekti kortikosteroida, kao najznačajniji „farmakološki” efekti, takođe protektivni mehanizmi i u fiziološkim uslovima. Naime, brojni imuni modulatori povezani sa inflamatornim odgovorom smanjuju tonus krvnih sudova i mogli bi u slučaju izostanka fiziološkog višestrukog porasta produkcije kortizola da dovedu do kardiovaskularnog kolapsa. Uz to, i farmakološki efekti kortikosteroida i njihovi fiziološki efekti u različitim tkivima su posredovani istim receptorima (2).

Efekti kortikosteroida i efekti drugih hormona su međusobno povezani. Na primer, u odsustvu lipolitičkih hormona, kortizol zapravo nema efekta na brzinu lipolize u adipocitima. I suprotno, u odsustvu glukokortikoida, adrenalin i noradrenalin imaju minimalni efekat na lipolizu, dok primena male doze glukokortikoida izuzetno potencira lipolitičko dejstvo ovih kateholamina. Ovi efekti kortikosteroida su nazvani „permissivnim” i najverovatnije su posledica kortikosteroidima – indukovanih promena u sintezi proteina, koji za uzvrat modifikuju odgovor tkiva na druge hormone (2, 7).



## **Metabolički efekti glukokortikoida**

Glukokortikoidi na periferiji izazivaju smanjenje preuzimanja i iskorišćavanja glukoze i istovremeno stimulišu proces glukoneogeneze, odnosno proces sinteze glukoze iz neugljenohidratnih komponenti, glicerola i aminokiselina. Glicerol se stvara usled toga što glukokortikoidi aktiviraju proces lipolize u nekim delovima tela, a aminokiseline nastaju usled stimulacije katabolizma proteina pod dejstvom ovih hormona. Aminokiseline služe kao supstrat u procesu glukoneogeneze uglavnom u jetri, jer glukokortikoidi smanjuju transport aminokiselina u ekstrahepatična tkiva, a povećavaju njihov transport u ćelije jetre. Osim toga, glukokortikoidi u jetri indukuju transkripciju brojnih enzima koji su uključeni u proces glukoneogeneze. Usled ovakvog efekta glukokortikoida na metabolizam ugljenih hidrata, dolazi do povećanja nivoa glukoze u krvi – hiperglikemije, što znači da glukokortikoidi deluju dijabetogeno (2, 8).

U jetri dolazi i do stimulacije glikogeneze, ne samo zbog stimulacije procesa glukoneogeneze, već i zato što ovi hormoni pojačavaju aktivnost enzima glikogen–sintaze. Ovaj efekat glukokortikoida na glikogenezu mogao bi biti posledica povećane sekrecije insulina, koja se javlja kao odgovor na povišenje nivoa glukoze u krvi. Što se tiče uticaja glukokortikoida na smanjeno preuzimanje glukoze u adipozno tkivo, kožu, fibroblaste, timocite i polimorfonuklearne leukocite, pretpostavlja se da je on posledica translokacije transporterata za glukozu sa plazma membrane u unutrašnjost ćelija (2, 4, 8).

Glukokortikoidi stimulišu sintezu proteina u jetri, a na periferiji dovode do smanjenja zaliha proteina, tako što stimulišu razgradnju proteina i istovremeno inhibišu njihovu sintezu. Ovaj efekat glukokortikoidi ispoljavaju u limfoidnom, vezivnom tkivu, koži, a naročito u mišićima. Zbog kataboličkog efekta glukokortikoida u ovim tkivima, pri primeni većih doza dolazi do pojave osećaja slabosti (mišići mogu da postanu tako slabi da čovek ne može da ustane iz čučućeg položaja), zatim smanjenja mišićne mase, negativnog bilansa azota, istanjenja kože, atrofije potkožnog vezivnog tkiva i pojave strija, atrofije limfoidnog tkiva. Kod dece, katabolički efekti glukokortikoida na proteine mogu biti razlog zaostajanja u rastu (2, 4).

Glukokortikoidi imaju „permisivni” efekat na lipolitičko dejstvo drugih hormona, pri čemu dolazi do povećanja koncentracije slobodnih masnih kiselina u plazmi. Kateholamini i hormon rasta deluju u smislu stimulacije lipolize tako što aktiviraju adenilat ciklazu, te tako povećavaju koncentraciju intracelularnog cAMP, koji onda aktivira cAMP–zavisne kinaze. Ove kinaze vrše fosforilaciju „hormon – senzitivne” lipaze, koja na taj način postaje aktivna i vrši hidrolizu triacilglicerola u ćelijama masnog tkiva. „Permisivni” efekat glukokortikoida na

lipolitičko dejstvo ovih agenasa se ogleda u tome što su za sintezu cAMP–zavisnih kinaza neophodni glukokortikoidi. Povećana mobilizacija masti izazvana glukokortikoidima, kombinovana sa povećanom oksidacijom masnih kiselina u ćelijama jetre, pomaže da se za vreme gladovanja, ili za vreme nekog drugog stresa, metabolički sistemi preusmere od korišćenja glukoze ka korišćenju masti u energetske svrhe. Znači, svi metabolički efekti glukokortikoida imaju za cilj zaštitu tkiva zavisnih od glukoze, kao što su mozak i srce, od izgladnjivanja (4, 8).

### **Uticao glukokortikoida na bilans vode i elektrolita**

Iako glukokortikoidi na bilans vode i elektrolita deluju daleko slabije od mineralokortikoida, oni ipak, a naročito posle primene velikih doza u dužem vremenskom periodu, mogu prouzrokovati retenciju  $\text{Na}^+$  i vode, što može imati za posledicu nastanak hipervolemije, edema i hipertenzije, kao i pojačano izlučivanje  $\text{K}^+$  i hipokalemijsku alkalozu. S druge strane, glukokortikoidi teže da izazovu negativni bilans  $\text{Ca}^{++}$  : smanjuju njegovu apsorpciju u gastrointestinalnom traktu i povećavaju ekskreciju, smanjuju aktivnost osteoblasta i povećavaju aktivnost osteoklasta u kostima (2, 4).

### **Efekat negativne povratne sprege na prednji režanj hipofize i hipotalamus**

Pored negativne povratne sprege na sekreciju CRF i ACTH, glukokortikoidi inhibišu i sekreciju tireostimulišućeg hormona (TSH) i folikulostimulišućeg hormona (FSH) iz adenohipofize. Inhibicija sekrecije TSH doprinosi zaostajanju u rastu kod dece koja su na dužoj terapiji glukokortikoidima, dok inhibicija sekrecije FSH može da ima za posledicu poremećaj menstrualnog ciklusa kod žena (2, 4).

### **Uticao glukokortikoida na kardiovaskularni sistem**

Glukokortikoidi igraju važnu ulogu u kontroli tonusa glatkih mišića krvnih sudova. Hronična ekscesivna aktivacija GR i MR u krvnim sudovima i srcu može da dovede do hipertenzije, sa različitim komplikacijama. Za razliku od hipertenzije uzrokovane povećanim nivoom mineralokortikoida, hipertenzija izazvana viškom glukokortikoida je rezistentna na restrikciju unosa  $\text{Na}^+$  dijetom. Naime, oni potenciraju dejstvo vazokonstriktora: kateholamina, angiotenzina II, vazopresina, endotelina na vaskularnu muskulaturu, primarno preko povećanja osetljivosti kontraktilnih proteina na  $\text{Ca}^{2+}$ . Samim tim dolazi do povećane kontrakcije arteriola i povećanja perifernog vaskularnog otpora, što se smatra ključnim uzrokom nastanka hipertenzije izazvane glukokortikoidima.

Glukokortikoidi u endotelnim ćelijama inhibišu produkciju vazodilatatora, kao što su prostaciklin (PGI<sub>2</sub>) i azot monoksid (NO). NO sintaza u endotelnim ćelijama (eNOS) je inhibisana na više načina: smanjena je transkripcija gena za eNOS, smanjena stabilnost iRNK koja kodira eNOS, smanjena stabilnost enzima. Glukokortikoidi u fetalnim endotelnim ćelijama sprečavaju sintezu PGI<sub>2</sub>, tako što suprimiraju transkripciju gena za COX<sub>1</sub>, dok u endotelnim ćelijama odraslih to čine tako što inhibišu fosfolipazu A<sub>2</sub> i oslobađanje arahidonske kiseline iz fosfolipida ćelijske membrane (2, 9).

### **Uticaj glukokortikoida na skeletnu muskulaturu**

Dugotrajno povišeni nivo glukokortikoida, bilo pri terapijskoj primeni bilo u endogenom hiperkorticizmu, uzrokuju pogoršanje funkcije mišića – slabost i zamor, kao i gubitak mišićne mase. Ovaj efekat je nazvan steroidna miopatija (2).

### **Uticaj glukokortikoida na centralni nervni sistem (CNS)**

Glukokortikoidi mogu da utiču na CNS indirektno na brojne načine – preko uticaja na krvni pritisak, koncentraciju glukoze u krvi i koncentraciju elektrolita. Međutim, utiču i direktno na CNS, i to na raspoloženje i kognitivne funkcije. Kod većine pacijenata dolazi do poboljšanja raspoloženja, što može učiniti da se ove osobe dobro osećaju, iako bolest i dalje perzistira. Kod nekih pacijenata su promene u ponašanju izraženije, pa se kod takvih osoba javlja euforija, insomnija, nemir i povećana motorna aktivnost. Manji, ali značajan procenat pacijenata koji su na terapiji glukokortikoidima postaje anksiozan, depresivan ili psihotičan (2).

Ispitivanja na životinjama su pokazala da glukokortikoidi olakšavaju konsolidaciju memorije, dok visoke koncentracije ovih hormona pogoršavaju pozivanje već konsolidovane memorije i izvođenje memorijskih zadataka koji zahtevaju pozivanje radne memorije (10).

### **Uticaj glukokortikoida na hematopoezni sistem**

Do povećanja broja neutrofila u cirkulaciji pod dejstvom glukokortikoida dolazi usled povećane migracije iz kostne srži, smanjenog uklanjanja iz cirkulacije, kao i povećane demarginacije ovih ćelija u odnosu na zid krvnog suda, a sve to smanjuje prisustvo neutrofila na mestu zapaljenja. Glukokortikoidi pokazuju i tendenciju da povećaju broj eritrocita i trombocita u cirkulaciji. S druge strane, oni uzrokuju smanjenje broja limfocita – limfocitopeniju, i dovode do atrofije limfoidnog tkiva, a smanjuju i broj monocita, eozinofila i bazofila. Maksimalni efekat pojedinačne doze ovih

hormona na smanjenje broja ovih ćelija u cirkulaciji nastaje u toku 4 do 6 h. Efekat traje 24 h, i rezultat je redistribucije ćelija, pre nego povećane destrukcije ovih ćelija (2, 4).

## **Uticaj glukokortikoida na sekreciju hlorovodonične kiseline**

Glukokortikoidi stimulišu sekreciju HCl pri primeni većih doza, a istovremeno smanjuju sintezu prostaglandina, koji deluju protektivno na želudačnu sluzokožu, što prouzrokuje stvaranje novih ili aktiviranje starih peptičkih ulkusa. Dakle, glukokortikoidi deluju proulcerogeno (2).

## **Antiinflamatorno i imunosupresivno dejstvo glukokortikoida**

Endogeni glukokortikoidi održavaju antiinflamatorni tonus u organizmu, koji se može indirektno proceniti na osnovu snažnog odgovora životinje sa uklonjenim nadbubrežnim žlezdama čak i na blage inflamatorne stimulse. Njihov antiinflamatorni efekat je nespecifičan – oni blokiraju sve tipove inflamatornih reakcija bez obzira da li su izazvani patogenima, mehaničkim, fizičkim ili hemijskim stimulusima, ili neprikladno razvijenim imunskim odgovorom, koji se javlja u reakcijama preosetljivosti ili autoimunim bolestima. Antiinflamatorni i imunosupresivni efekti su neraskidivo isprepleteni, pre svega zato što oba uključuju inhibiciju funkcije leukocita, i uglavnom su vezani za represiju ekspresije gena. Inhibisane su rane (crvenilo, toplota, bol, otok, a usled smanjenog prisustva i aktivnosti leukocita) i kasne manifestacije inflamacije (zaceljenje rane i proliferativna reakcija, a usled smanjene aktivnosti mononuklearnih ćelija, smanjene angioogeneze, manje fibroze). Glavni efekti na limfoidno tkivo su smanjenje klonalne ekspanzije T i B ćelija i smanjena produkcija citokina od strane T ćelija. Dejstva glukokortikoida na inflamatorne ćelije uključuju:

- Stabilizaciju lizosomne membrane i otežano oslobađanje vazoaktivnih kinina i destruktivnih enzima;
- Smanjen izlazak neutrofila iz krvnih sudova i smanjenu aktivnost neutrofila i tkivnih makrofaga. Ovo se javlja zbog smanjene transkripcije gena za ćelijske adhezivne faktore (familije selektina i međućelijskih adhezivnih molekula) na luminalnoj površini endotelnih ćelija postkapilarnih venula, za koje neutrofilni adheriraju, kao i smanjene transkripcije hemokina – hemotaktičkih citokina koji kontrolišu migraciju neutrofila i makrofaga izvan krvnog suda:

peptid formil–Met –Leu–Phe (koji oslobađaju bakterije), komponenta komplemента C<sub>5a</sub>, leukotrien B<sub>4</sub> – koji se stvaraju lokalno, kao i različiti hemokini, posebno IL–8, koje generišu makrofagi. Hemotaksa monocita obuhvata dodatne hemokine npr. monocitni hemotaktički protein–1, kao i RANTES (eng. regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted) – hemokin regulisan nakon aktivacije, eksprimiran i sekretovan od normalnih T – ćelija;

- Smanjenu aktivaciju T–pomoćničkih ćelija i smanjenu klonsku proliferaciju T–ćelija, uglavnom putem suzbijanja transkripcije gena za IL–2 i njegove receptore;
- Smanjenu funkciju fibroblasta i smanjeno stvaranje kolagena i glikozaminoglikana: smanjen je doprinos ovih događaja hroničnoj inflamaciji, ali su suzbijeni i zarastanje i regeneracija (2, 6).

Dejstva glukokortikoida na medijatore inflamatornog i imunskog odgovora uključuju:

- Smanjenu produkciju medijatora inflamacije – prostanoida, zbog smanjene ekspresije ciklooksigenaze–2 u ćelijama koje su zahvaćene zapaljenjem;
- Smanjeno stvaranje citokina: IL–1, IL–2, IL–3, IL–4, IL–5, IL–6, IL–8, TNF– $\alpha$  (eng. tumor necrosis faktor  $\alpha$ ) i ćelijskih adhezionih faktora, kao i faktora stimulacije kolonija granulocita i makrofaga (GM–CSF);
- Smanjenu koncentraciju komponenti komplemента u plazmi;
- Smanjeno stvaranje azot oksida pod dejstvom inducibilne NO sintaze (iNOS) u endotelnim ćelijama malih arteriola;
- Smanjeno oslobađanje histamina iz bazofila;
- Smanjenu produkciju IgG;
- Povećanu sintezu antiinflamatornih faktora, kao što su IL–10, IL–1 solubilni receptor i aneksin – 1 (2, 4, 6).

## Literatura

1. [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1950](http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1950)
2. Burke A, Smyth E, Fitzgerald G A. Adrenocortical steroids. In: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11<sup>th</sup> ed. McGraw – Hill, New York, 2006; 1587-1600.
3. Buckingham JC. Glucocorticoids: exemplars of multi-tasking. Br J Pharmacol 2006; 147 Suppl 1: S258-68.
4. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, eds. Rang and Dale's Pharmacology, 6th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier, 2007: 45–48; 427–32.
5. Lu NZ, Wardell SE, Burnstein KL, Defranco D, Fuller PJ, Giguere V, Hochberg RB, McKay L, Renior JM, Weigel NL, Wilson EM, McDonnell DP, Cidlowski JA. International union of Pharmacology. LXV. The Pharmacology and classification of the nuclear receptor superfamily: glucocorticoid, mineralocorticoid, progesterone, and androgen receptors. Pharmacol Rev 2006, 58: 782–97.
6. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. N Engl J Med 2005; 353: 1711-23.
7. Stahn C, Löwenberg M, Hommes DW, Buttgerit F. Molecular mechanisms of glucocorticoid action and selective glucocorticoid receptor agonists. Mol Cell Endocrinol 2007; 275: 71-8.
8. Vegiopoulos A, Herzig S. Glucocorticoids, metabolism and metabolic diseases. Mol Cell Endocrinol 2007 ; 275: 43-61.
9. Walker BR. Glucocorticoids and cardiovascular disease. Eur J Endocrinol 2007; 157: 545-59.
10. Roozendaal B, Okuda S, de Quervain DJ, McGaugh JL. Glucocorticoids interact with emotion-induced noradrenergic activation in influencing different memory functions. Neuroscience 2006; 138: 901-10.

# **Corticosteroids: mechanisms of action and pharmacological effects**

**Miroslav M. Savić**

Institute of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, University of Belgrade,  
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

---

## **Summary**

The multiple physiologic and pharmacologic effects of corticosteroids are considered to be mediated by genomic and non-genomic mechanisms. Genomic mechanisms encompass direct DNA binding and regulation of transcription of responsive genes, as well as protein-protein interactions with other transcription factors. Both pathways include activation of cytosolic glucocorticoid or mineralocorticoid receptors by the ligand and interactions with different chaperone proteins, leading to up-regulation or down-regulation of responsive gene expression. The rapid non-genomic effects are also initiated by the cytosolic receptors, and additionally by membrane-bound receptors and possibly by the direct interactions with cellular membranes. Local metabolism by the  $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase enzymes governs the selective access of cortisol to glucocorticoid and mineralocorticoid receptors in different tissues. The effects of corticosteroids are numerous, and include changes in metabolism of carbohydrates, proteins and fat, preservation of water and electrolytes balance, and contribution to normal functioning of cardiovascular system, immune system, kidneys, skeletal muscles, endocrine and nervous system. These hormones are essential to life, and enable the organism to cope with physical and emotional stress.

**Keywords:** corticosteroid, glucocorticoid, mineralocorticoid, genomic,  
non-genomic

---