

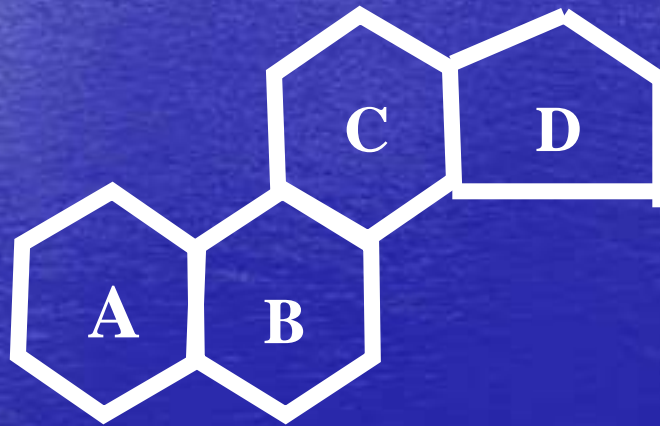


METABOLISMO DE HORMONAS ESTEROIDES

Prof. Dr. Marcelo Osvaldo Lucentini

ESTRUCTURA QUÍMICA DE ESTEROIDES:

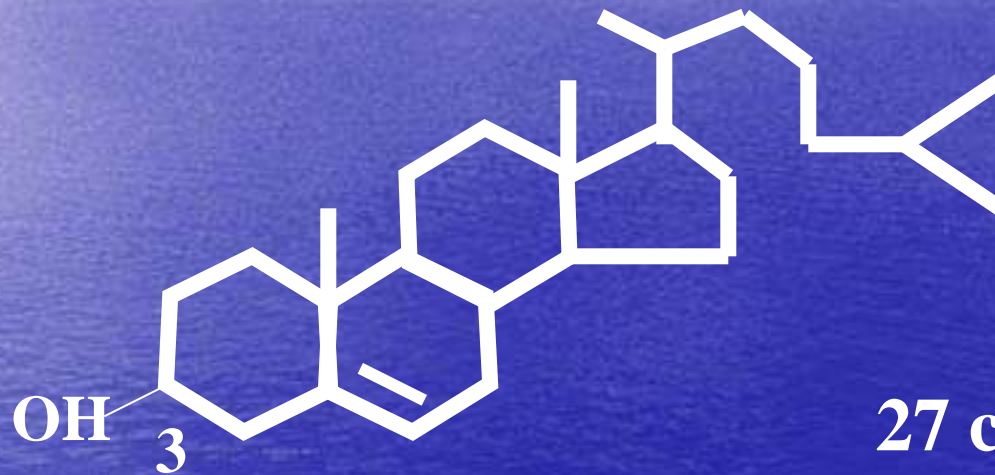
- Son lípidos con núcleo *ciclopentanoperhidrofenantreno*:



Su principal referente es el colesterol

ESTRUCTURA QUÍMICA DEL COLESTEROL:

- **Colesterol:**



27 carbonos

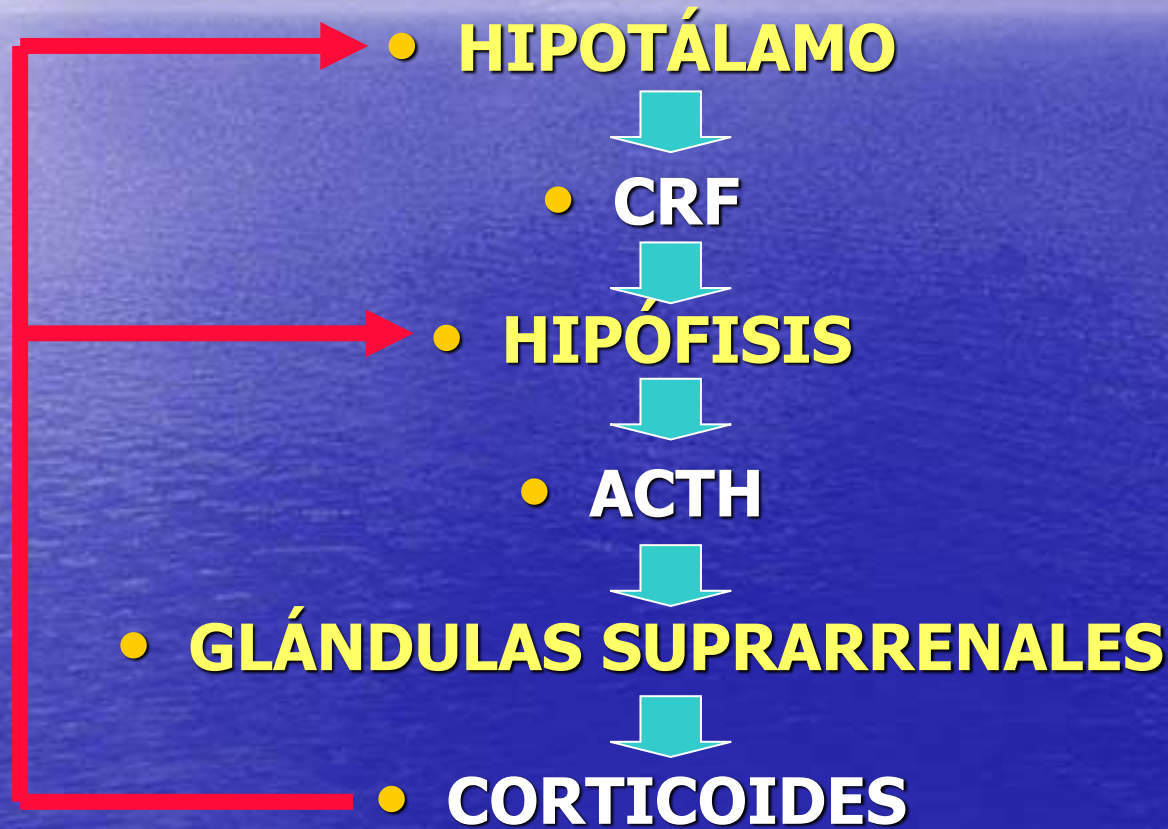
Componente de membranas, lipoproteínas plasmáticas y precursor de la síntesis de ácidos y sales biliares, hormonas esteroideas y vitamina D3...

COLESTEROL: fuentes biológicas

- Los *alimentos* con más de 200 mg. incluyen:
- Vísceras;
- Embutidos;
- Fiambres;
- Yema de huevo;
- Manteca;
- Quesos de alta maduración..



EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-SUPRARRENAL



SECRECIÓN DE PROOPIOMELANOCORTINA:

- Una situación de *estrés*:



- HIPOTÁLAMO



- CRF (factor liberador de córticotrofina)

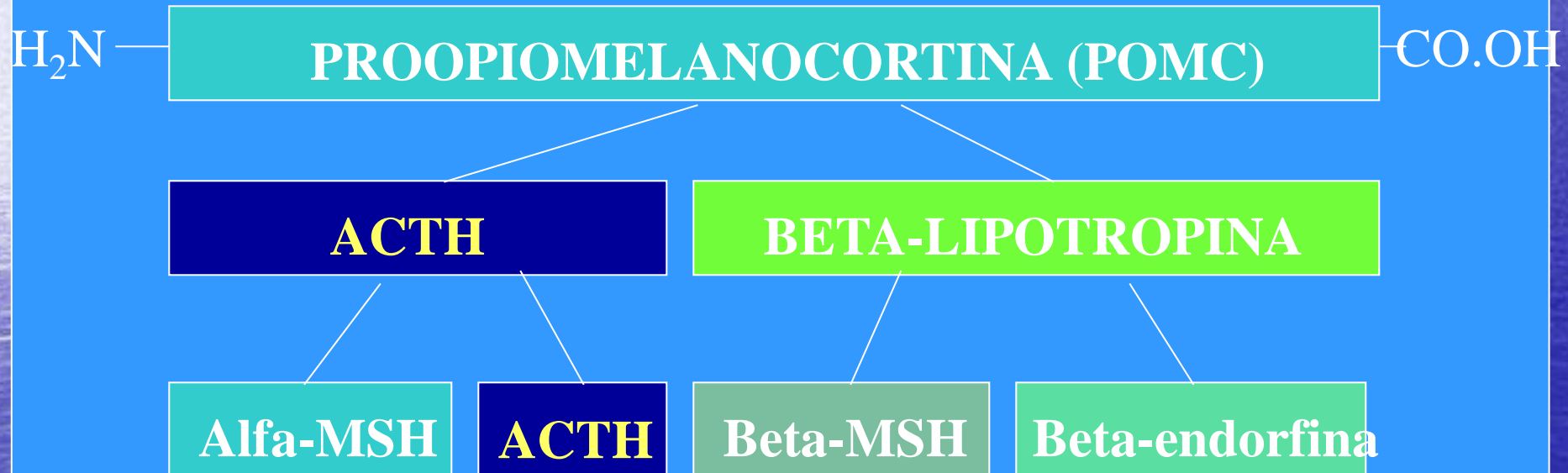


- HIPÓFISIS



- PROOPIOMELANOCORTINA

PROOPIOMELANOCORTINA:



ACCIONES FISIOLÓGICAS DE LA ACTH:

- **ACTH**



- **Secreción de glucocorticoides**



- **Aumento del catabolismo proteico muscular e inducción de enzimas claves**



- ***Aumento de la gluconeogénesis***

ACCIONES FISIOLÓGICAS DE LOS GLUCOCORTICOIDES:

- Glucocorticoides



- Metil-transferasa médula adrenal



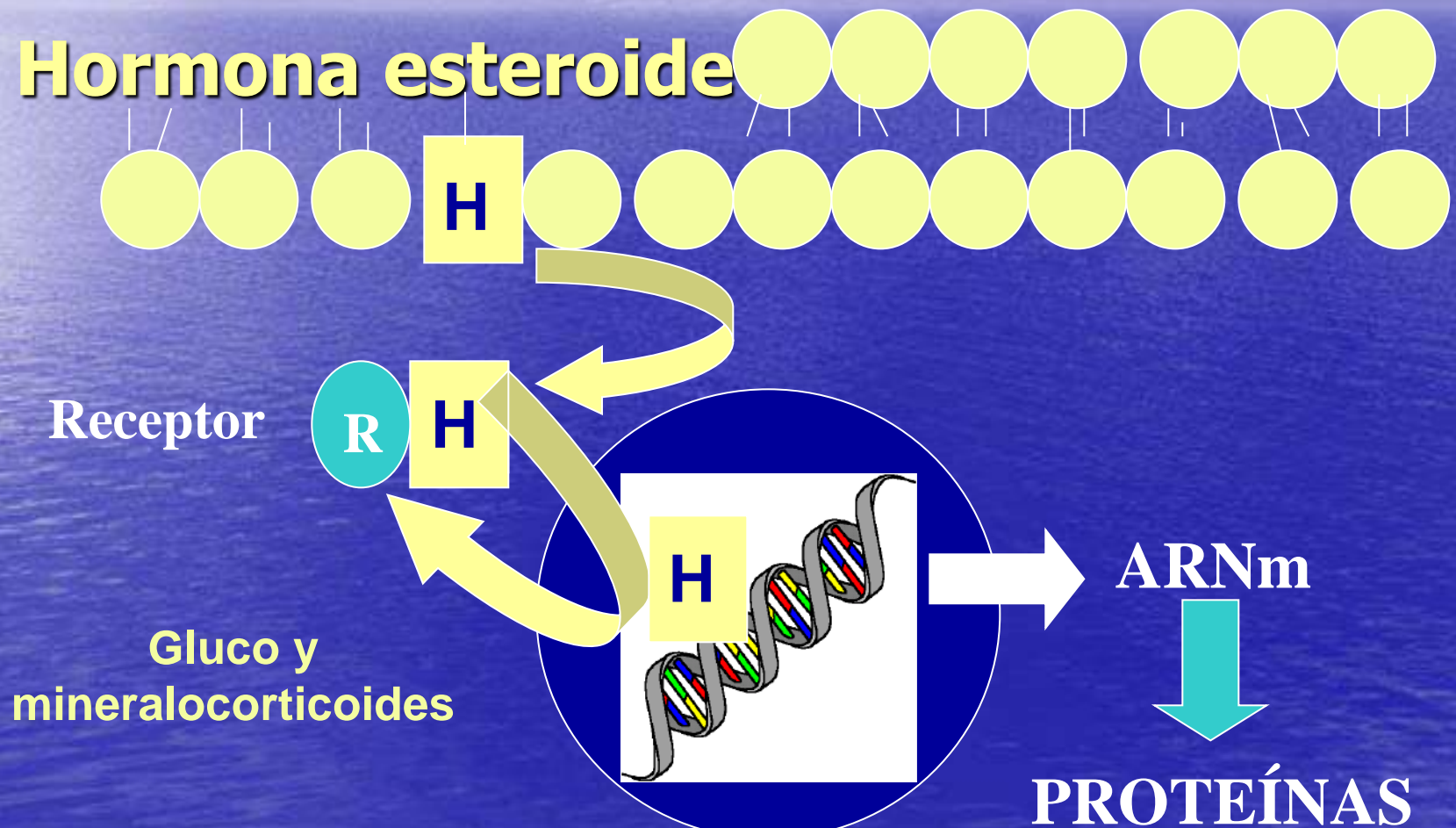
- Aumento de la liberación de Adrenalina



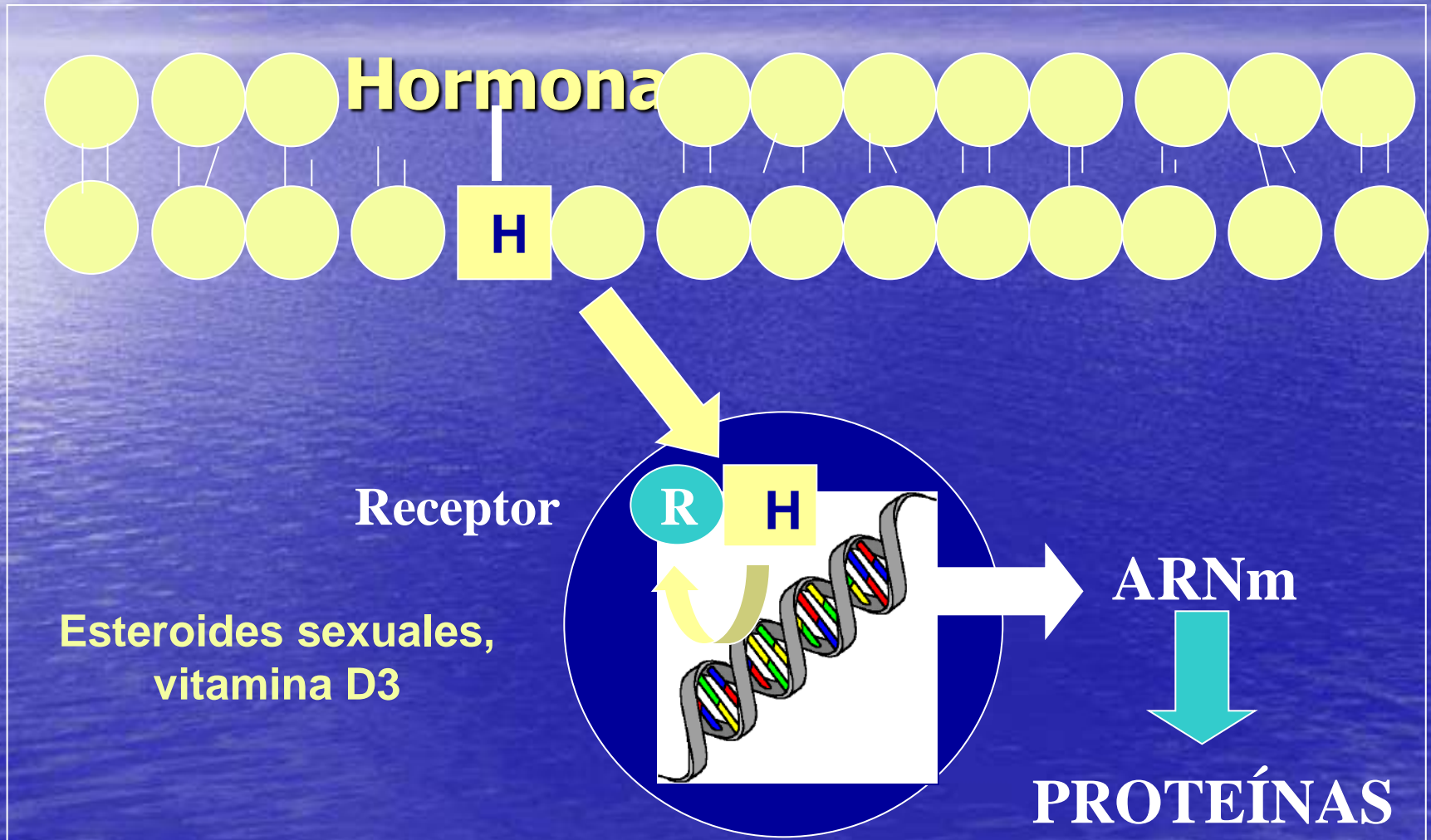
- Efecto α_1 ; α_2 ; β_1 ; β_2 ; β_3

RECEPTORES CITOPLASMÁTICOS:

- **Hormona esteroide**



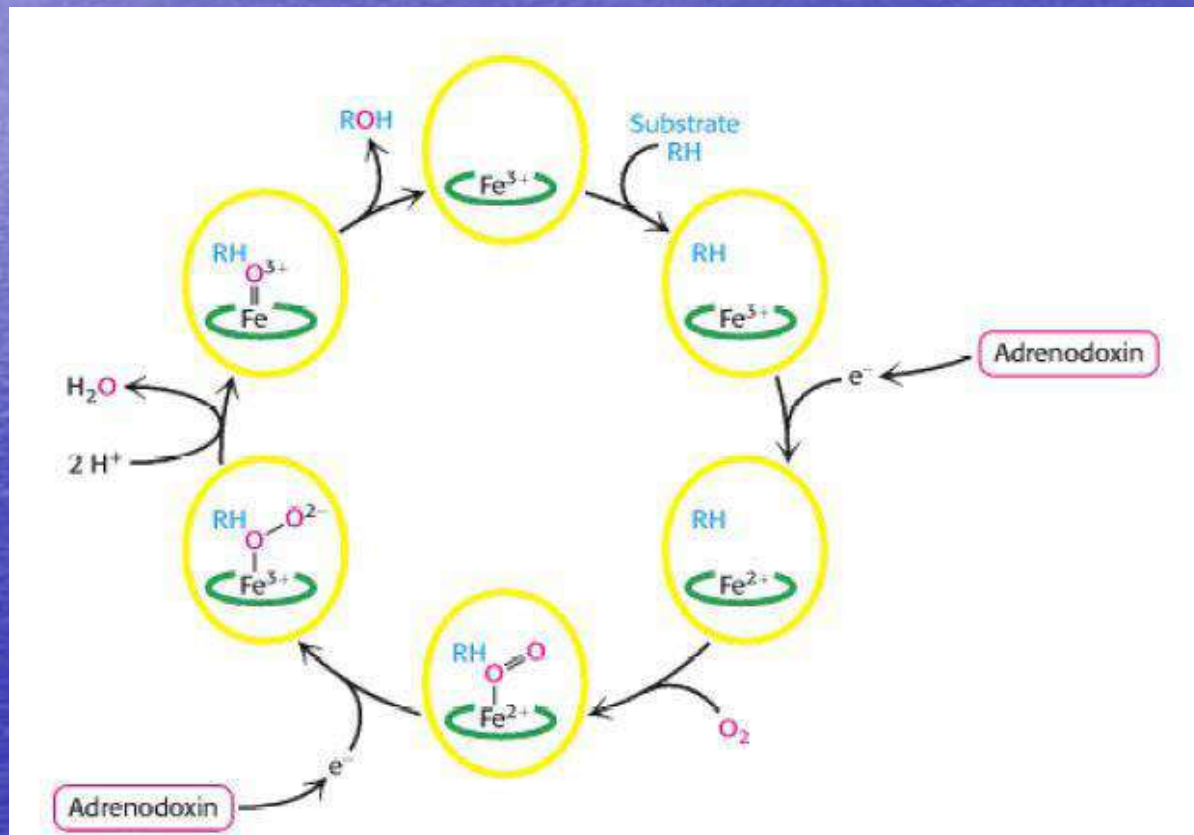
RECEPTORES INTRANUCLEARES:



BIOSÍNTESIS DE GLUCOCORTICOIDES:

- El primer paso en la biosíntesis de hormonas esteroideas es el transporte del colesterol a la mitocondria, mediado primeramente por la proteína **StAR** (*steroidogenic acute regulatory protein*).

BIOSÍNTESIS DE GLUCOCORTICOIDES:



Mecanismo general de hidroxilación de hormonas esteroides

BIOSÍNTESIS DE GLUCOCORTICOIDES:



BIOSÍNTESIS DE GLUCOCORTICOIDES:

- PREGNENOLONA

Delta 4 isomerasa + 3-beta-ol-dhg

- PROGESTERONA

17 alfa hidroxilasa

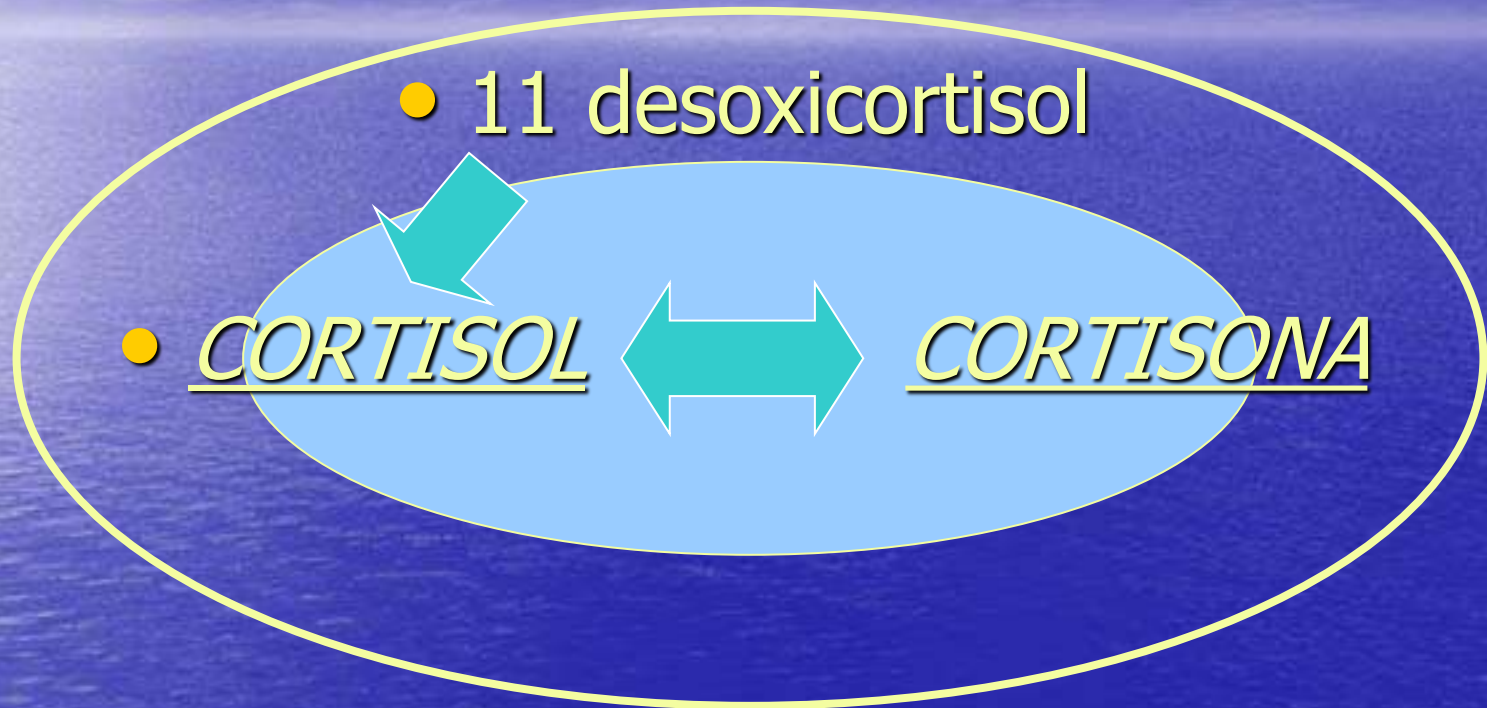
- 17 alfa-hidroxi-progesterona

21 hidroxilasa

- 11 desoxicortisol

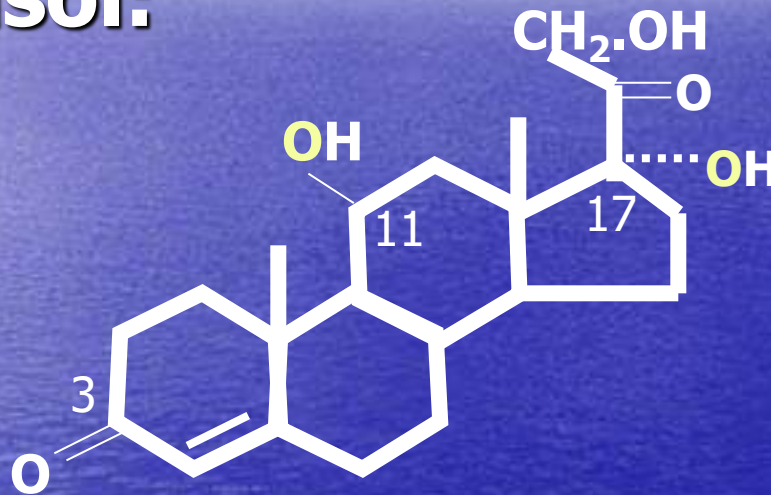
REL

BIOSÍNTESIS DE GLUCOCORTICOIDES:



RELACIÓN ESTRUCTURA QUÍMICA-FUNCIÓN:

- **Cortisol:**



La presencia de oxígeno en el carbono 17 determina que un compuesto tenga acción preponderantemente glucocorticoide. Esta acción se exalta, si además existe oxígeno en el carbono 11.

BIOSÍNTESIS DE MINERALOCORTICOIDES:

- PROGESTERONA

REL

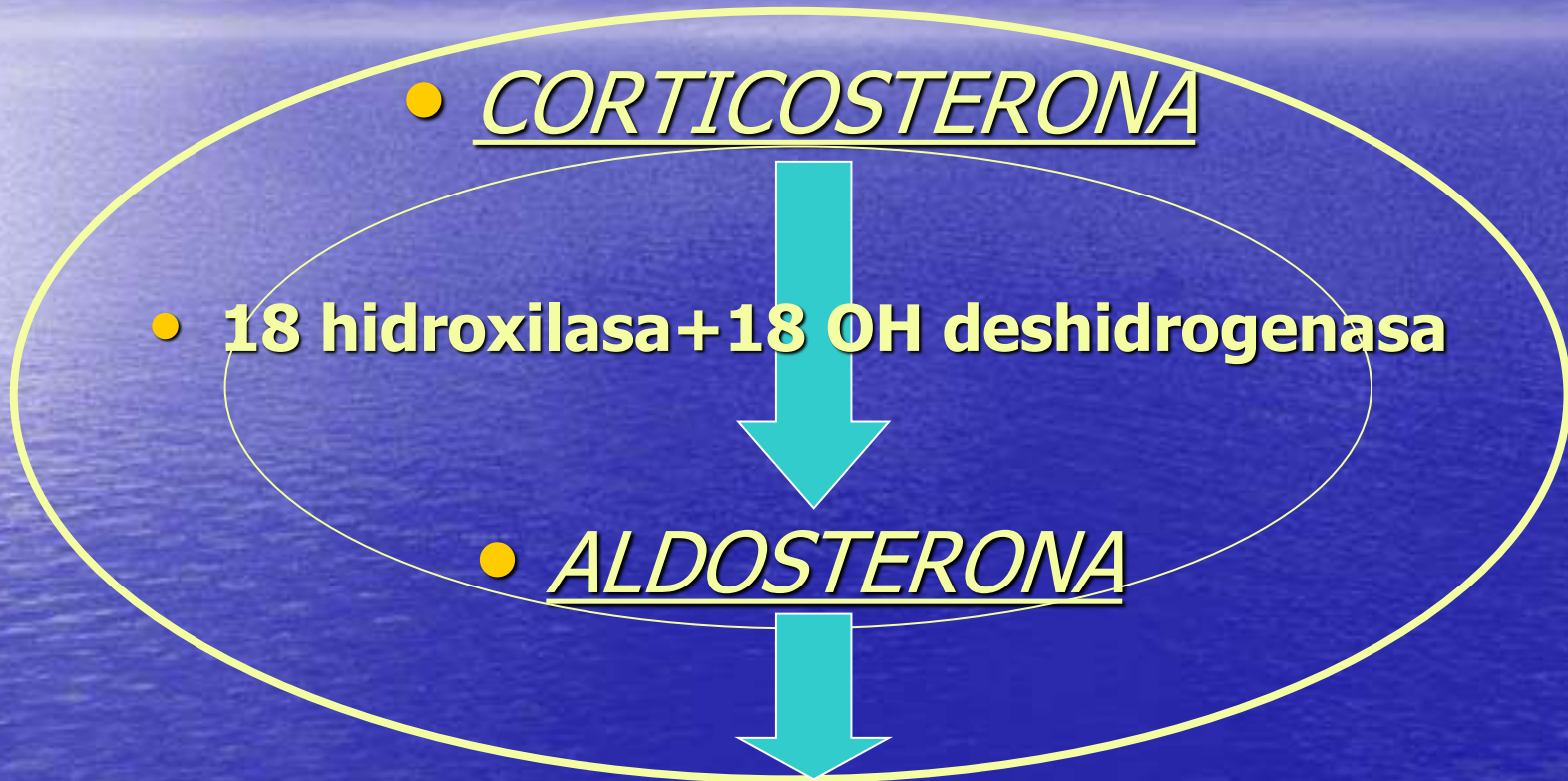
21 hidroxilasa

- 11-desoxicórticosterona

11 beta-hidroxilasa

- CORTICOSTERONA

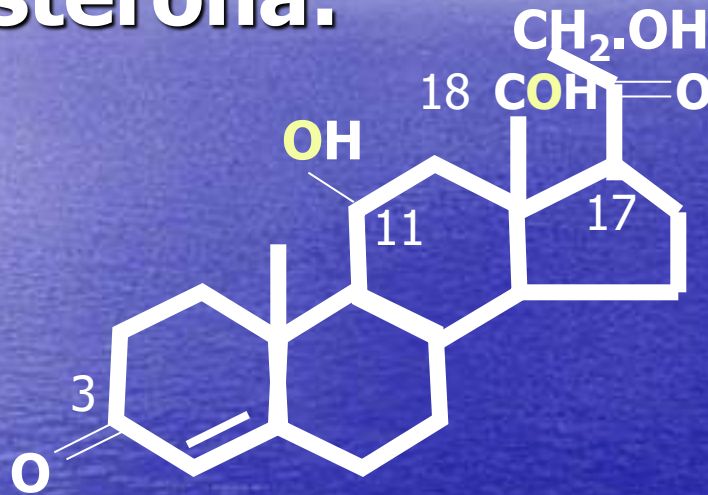
BIOSÍNTESIS DE MINERALOCORTICOIDES:



RETENCION DE Na y H₂O – EXCRECION DE POTASIO

RELACIÓN ESTRUCTURA QUÍMICA-FUNCIÓN:

- **Aldosterona:**



La ausencia de oxígeno en el carbono 17 determina que un compuesto tenga acción preponderantemente mineralocorticoide. Esta acción se exalta, si además existe oxígeno en el carbono 18.

TRANSPORTE DE HORMONAS ESTEROIDES:

- GLUCOCORTICOIDES:

- Libre;
- Unidos a la albúmina;
- Unidos a Transcortina (alfa-2-globulina).

- ALDOSTERONA:

- No tiene proteína específica de transporte;
- Unión débil a la albúmina.

CATABOLISMO DE HORMONAS ESTEROIDES:

- HIGADO:



- *Reducciones sucesivas en C4, 3 y 20*

- TETRA Y HEXAHIDRODERIVADOS
(17-OH-CORTICOSTEROIDES URINARIOS)

BIOSÍNTESIS DE ANDRÓGENOS: *VIA DELTA 5*

REL

Suprarrenal

- PREGNENOLONA



17 alfa hidroxilasa

- 17 ALFA (OH) PREGNENOLONA



20 hidroxilasa y 17,20 liasa

- DEHIDROEPIANDROSTERONA (DHEA)



17 deshidrogenasa

*Delta 4
isomerasa y
3 beta-ol dhg*

- ANDROSTENEDIOL → TESTOSTERONA

BIOSÍNTESIS DE ANDRÓGENOS: *VÍA DELTA 4*

REL

Gonadas

- PROGESTERONA



17 alfa hidroxilasa

- 17 ALFA HIDROXIPROGESTERONA



20-hidroxilasa y 17,20 liasa

- ANDROSTENODIONA

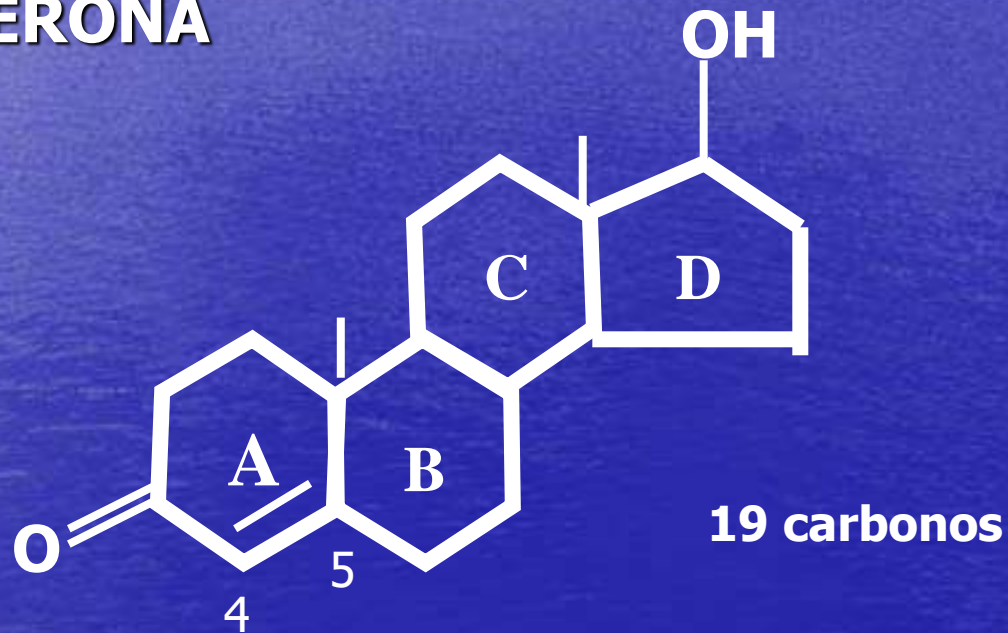


17 deshidrogenasa

- TESTOSTERONA

ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA TESTOSTERONA:

TESTOSTERONA



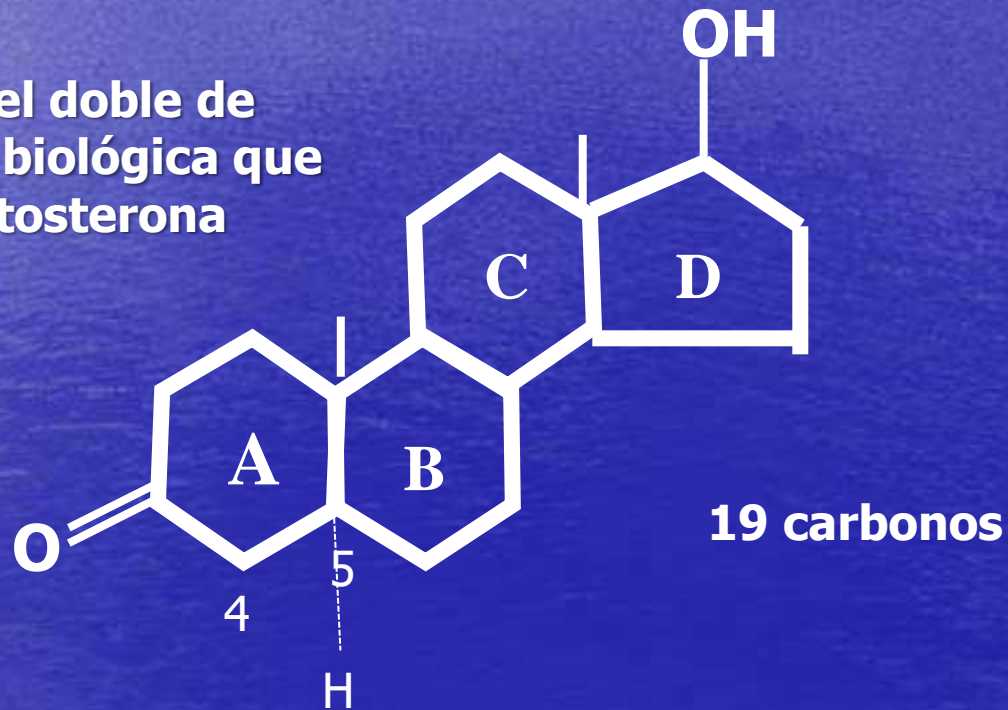
METABOLISMO DE LA TESTOSTERONA:

- La *testosterona* puede convertirse en *5- α -dihidrotestosterona* y en *estrógenos*.
- La conversión en 5- α -dihidrotestosterona ocurre en el hígado, folículos pilosos de la piel y en órganos accesorios de la reproducción.

ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA DIHIDROTESTOSTERONA:

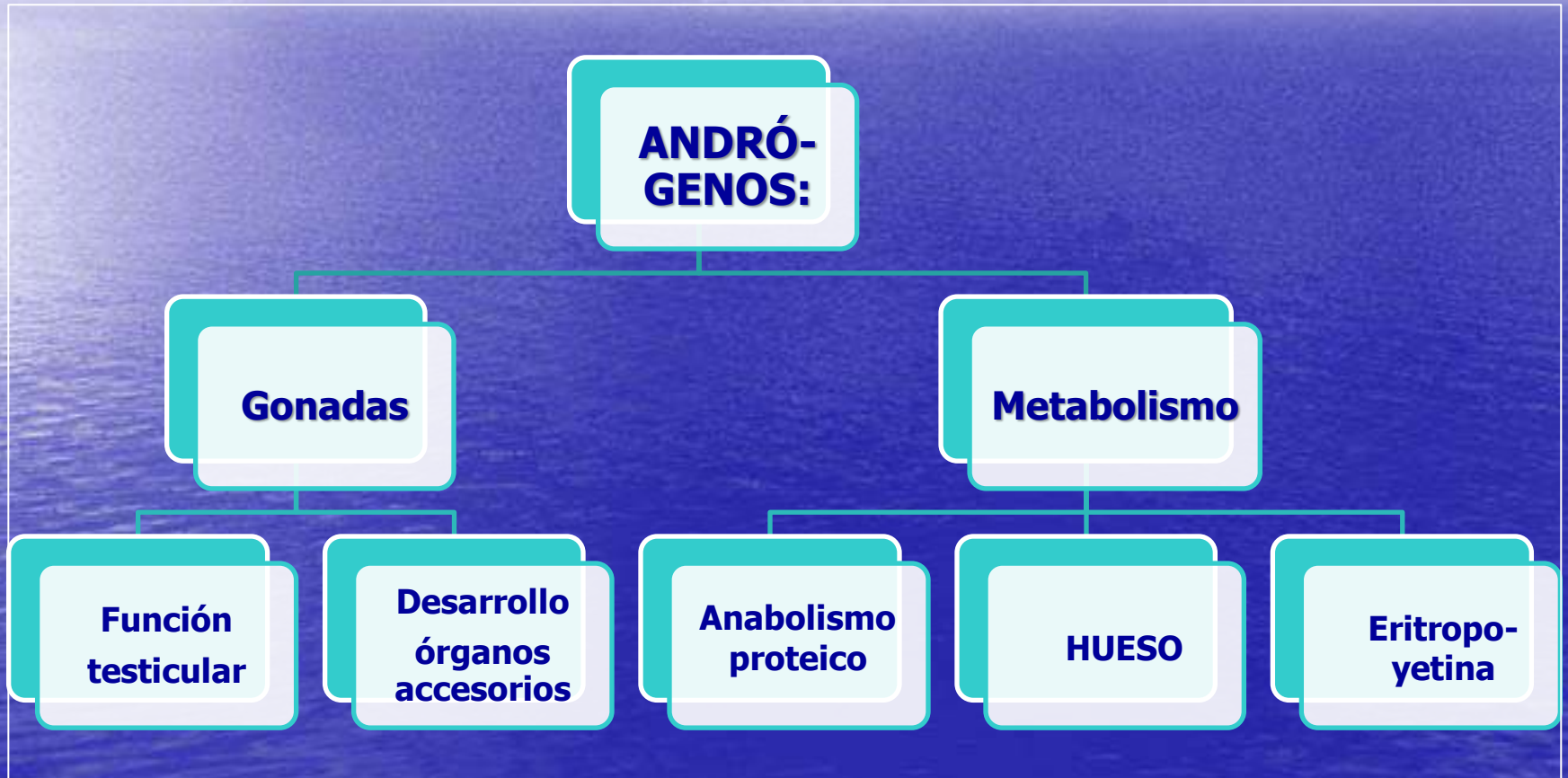
5- α -DIHIDROTESTOSTERONA:

Posee el doble de
actividad biológica que
la testosterona



La enzima que lo forma se denomina
5- α -reductasa y depende de NADPH₂

ACCIONES METABÓLICAS DE LOS ANDRÓGENOS



CATABOLISMO DE LOS ANDRÓGENOS:

- Los 17-cetosteroides urinarios son los productos finales del catabolismo de los andrógenos.
- Son compuestos de 19 carbonos con grupo cetona en posición 17 y tienen un doble origen: 70 % provienen de la suprarrenal y 30 % del testículo.

CATABOLISMO DE LOS ANDRÓGENOS:

- Los 17-cetosteroides de origen suprarrenal provienen principalmente de la *dehidroepiandrosterona* (DHEA), que se convierte en el hígado en androsterona y etiolanolona;
 - Los dos últimos y la DHEA se excretan conjugados principalmente con sulfato, pero también con ácido glucurónico.

CATABOLISMO DE LOS ANDRÓGENOS:

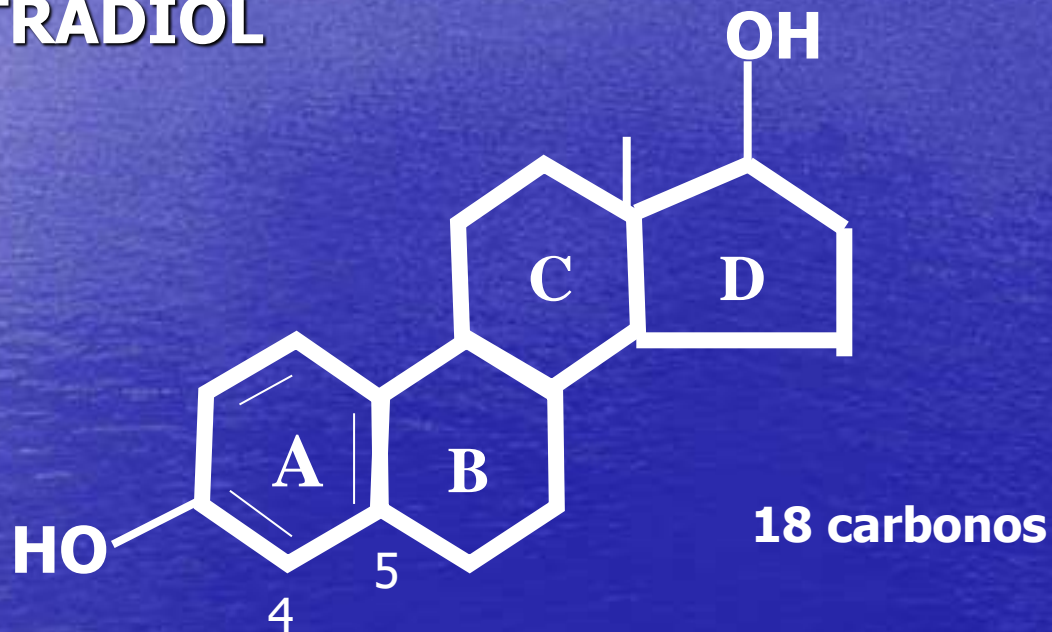
- Un 10 % del cortisol metabolizado en el hígado lo hace a 17-cetosteroides, que tienen la particularidad de estar oxigenados en posición 11 (11-oxi- 17-cetosteroides), ya que provienen del cortisol, que es un esteroide 11-hidroxilado.
- *La excreción diaria de 17 cetosteroides es de 10 mg en la mujer y de 15 mg en el hombre.*

CATABOLISMO DE LOS ANDRÓGENOS:

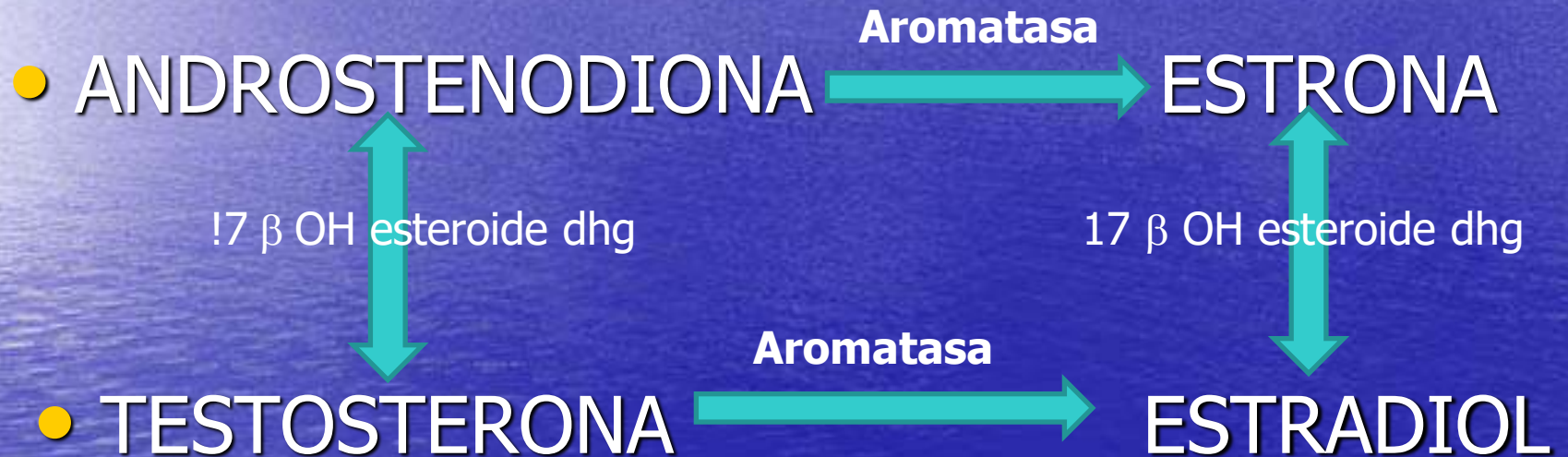
- El aumento en los niveles de 17-cetosteroides puede deberse a:
 - Tumor suprarrenal
- Hiperplasia suprarrenal congénita (muy rara)
 - Síndrome de Cushing
 - Cáncer ovárico
 - Cáncer testicular
 - Poliquistosis ovárica

ESTRUCTURA QUÍMICA DEL ESTRADIOL:

17 β ESTRADIOL



BIOSÍNTESIS DE ESTRÓGENOS:



ACCIONES METABÓLICAS DE LOS ESTRÓGENOS



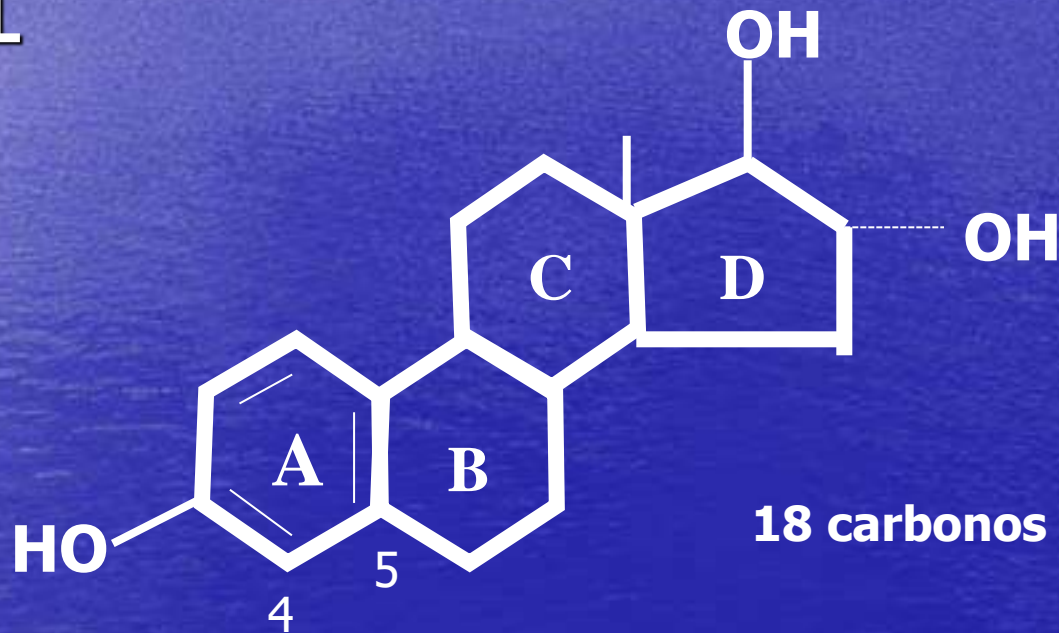
Responsables del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios femeninos

CATABOLISMO DE LOS ESTRGENOS:

- Tanto el hígado como la placenta poseen una *16 α hidroxilasa* que convierte el estradiol en estriol, que se elimina por **orina** y puede ser de utilidad para el diagnóstico de embarazo.

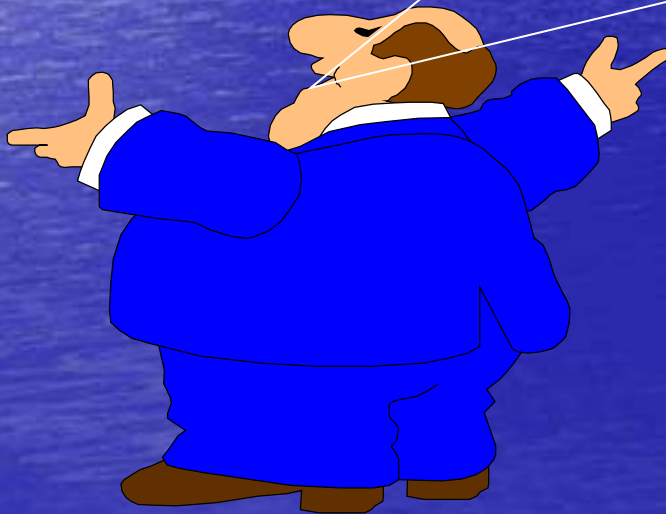
CATABOLISMO DE LOS ESTRÓGENOS:

ESTRIOL



SÍNDROME DE CUSHING:

- Es el conjunto de *signos* (lo que uno ve) y *síntomas* (lo que cuenta el paciente) que resultan de un *aumento de la función de la corteza suprarrenal...*



SÍNDROME DE CUSHING:

causas



SÍNDROME DE CUSHING:

SÍNDROME DE CUSHING

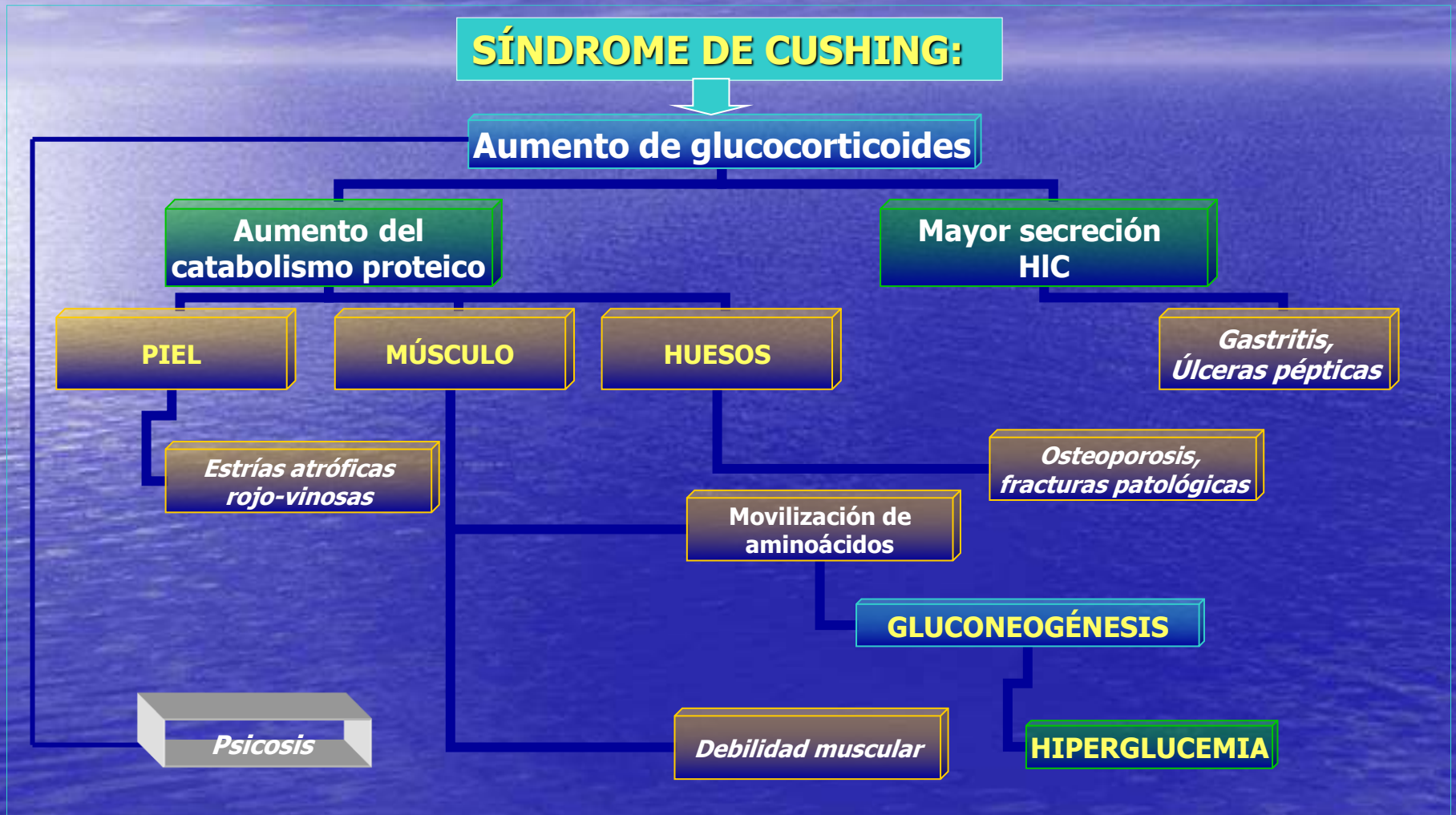
Hipersecreción de:

Glucocorticoides

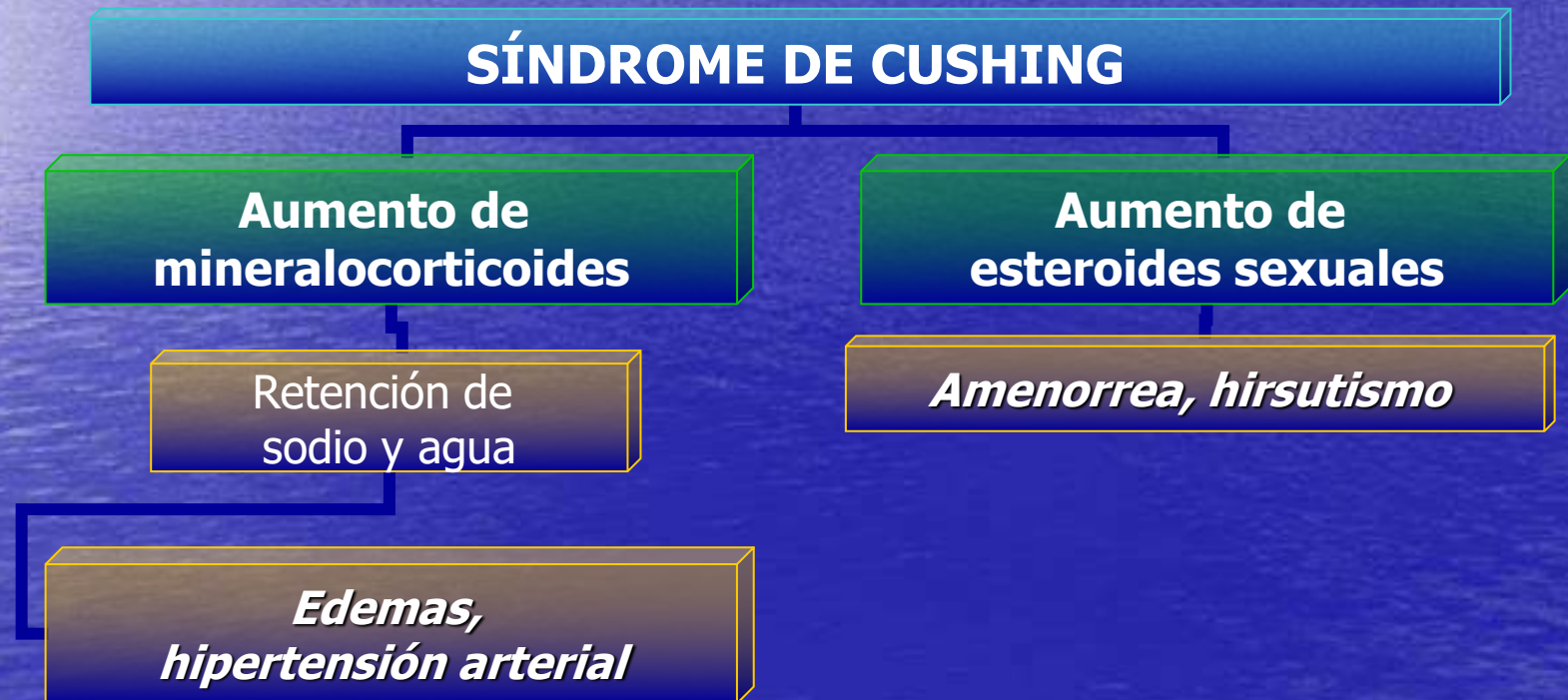
Mineralocorticoides

Hormonas sexuales

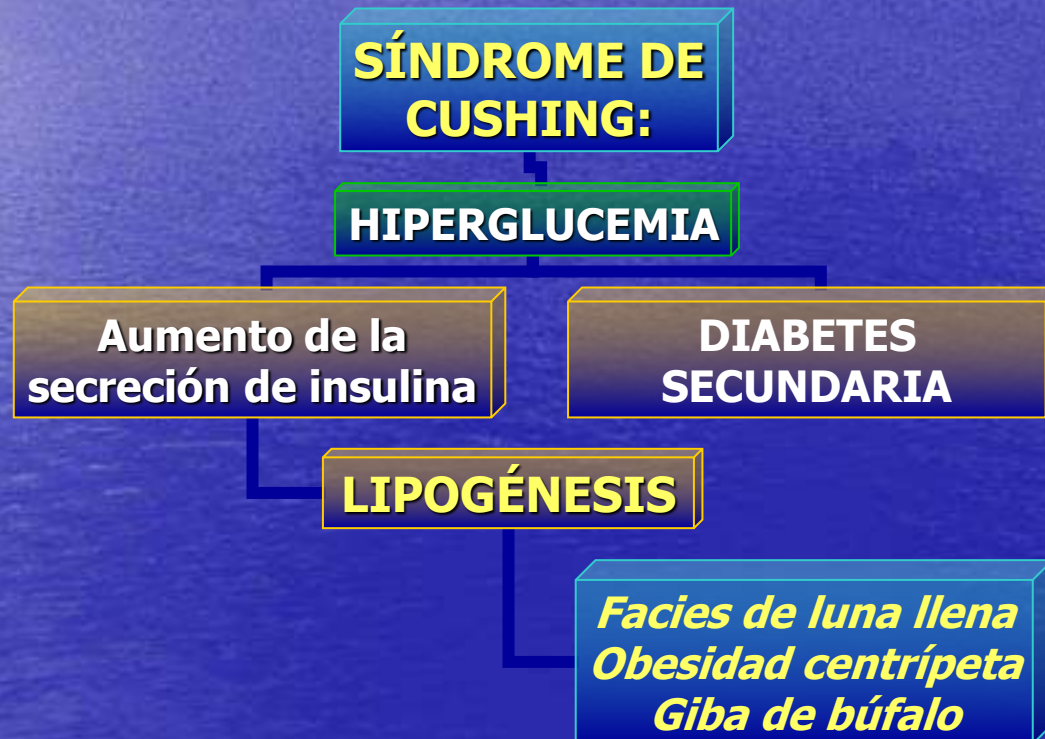
SÍNDROME DE CUSHING:



SÍNDROME DE CUSHING:



SÍNDROME DE CUSHING:



SÍNDROME DE CUSHING:

SÍNDROME DE CUSHING:

CONFIRMACIÓN

Dosaje de Cortisol Libre
Urinario (CLU)

DIFERENCIACIÓN

1. Dosaje de ACTH
Plasmática:

ACTH alta:

Hipotálamo-hipófisis;
Ectópico

ACTH baja:

Adrenal

• 2. *Pruebas de supresión*

LOCALIZACIÓN:

Hipofisaria:
Rx de cráneo;
TAC; RMN

Suprarrenal

Ecografía/TAC

Ectópica

Rx de tórax

SÍNDROME DE CUSHING:

- ***Manifestaciones clínicas:***

- Obesidad central;
- Giba de búfalo;
- Estrías rojo vinosas;
- Hipertensión arterial;

- Diabetes secundaria;
- Osteoporosis;
- Debilidad muscular;
- Gastritis;
- Psicosis.

SÍNDROME DE CUSHING:

- Manifestaciones de laboratorio:
- Hemograma: *Leucocitosis con neutrofilia, linfopenia y eosinopenia;*
 - **Eritrosedimentación:** *acelerada (aumento de la susceptibilidad a infecciones)*
 - **Glucemia:** *elevada (diabetes secundaria)*
 - **Gases en sangre:** *alcalosis metabólica*
- **Ionograma plasmático:** *hipokalemia e hipocloremia.*

SÍNDROME DE CUSHING:

- Manifestaciones de laboratorio:
- *Aumento de la secreción de cortisol libre plasmático y urinario y de 17 hidroxicórticosteroides urinarios;*
 - *Hipercalciuria.*

SÍNDROME DE ADDISON:

- *DISMINUCIÓN DE LA SECRECIÓN DE GLUCOCORTICOIDES:*
 - HIPOGLUCEMIA;
 - HIPOTENSIÓN ARTERIAL;
 - ASTENIA; ADINAMIA;
- AUMENTO DE LA PIGMENTACIÓN CUTÁNEA;
 - PÉRDIDA DE VELLO; AMENORREA;
- ACIDOSIS METABÓLICA HIPERPOTASÉMICA...

SÍNDROME DE ADDISON:

- Déficit de córticoesteroides



- Aumento de liberación de CRF;



- Aumento de la liberación de
Proopiomelanocortina;



- Aumento de la secreción de ACTH.

SÍNDROME DE ADDISON

¿Cuáles son los productos de clivaje de la *POMC*?:

H_2N — PROOPIOMELANOCORTINA (POMC) — $CO.OH$

ACTH

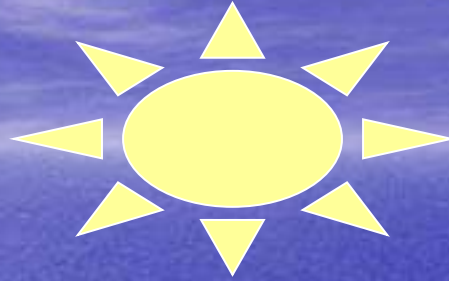
BETA-LIPOTROPINA

Alfa-MSH

Beta-MSH

Beta-endorfina

Melanocitos → Hiperpigmentación cutánea



● **VITAMINA D**

VITAMINA D

Estructura química:

- Esta vitamina, perteneciente al grupo de las liposolubles, es una *prohormona esteroide* que interviene en la absorción de *calcio* y *fósforo* en el intestino, y por tanto en el depósito de los mismos en huesos y dientes.

VITAMINA D

Estructura química:

- Existen 2 vitámeros principales:

- Vitamina D2: *ergocalciferol*

Origen vegetal; Precursor: ergosterol

- Vitamina D3: *colecalfiferol*

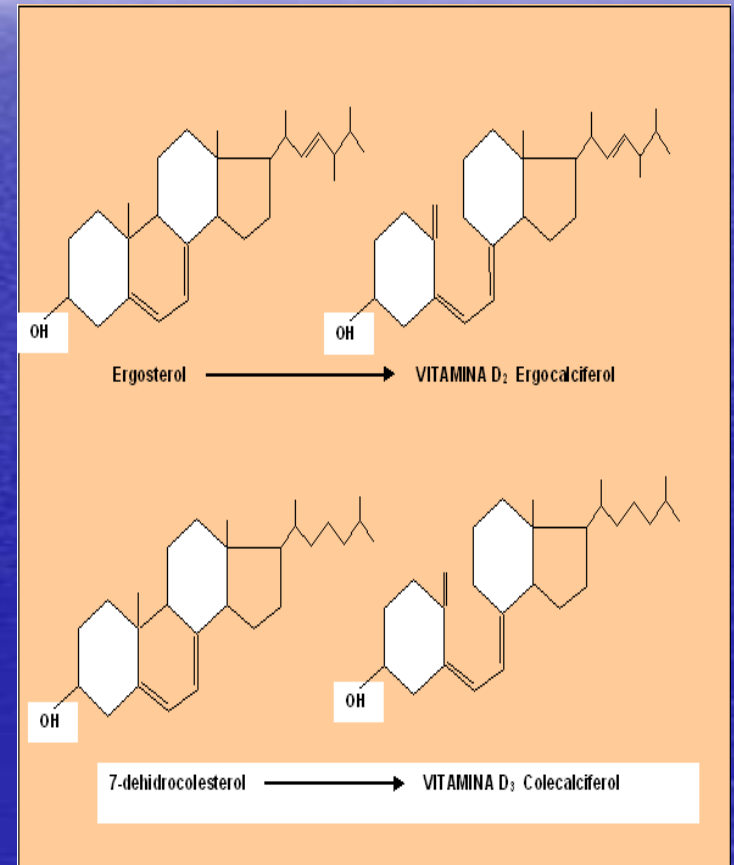
(de origen animal)

Precursor: 7-dehidrocolesterol

VITAMINA D

Estructura química:

- Los 2 son *secoesteroides*:
 - Núcleos abiertos por fotólisis no enzimática (luz UV),
derivados del ciclo
pentanoperhidrofe-
nantreno



VITAMINA D

Fuentes biológicas:

- Otra forma de aporte es sintetizarla a través de la exposición a la luz solar. Esta síntesis ocurre convirtiendo un precursor, el *7-dehidrocolesterol* de la piel, en vitamina D.

VITAMINA D

Propiedades físico-químicas:

- En lo que respecta a su conservación, es una ***vitamina estable***, no es destruida durante la cocción y puede ser conservada durante un largo período.
- *Se deteriora u oxida al entrar en contacto con la luz y el oxígeno.*

VITAMINA D

Requerimientos:

- Se recomienda una ingesta diaria de 200 a 400 UI de vitamina D en lactantes, niños y adultos.
- *No se justifica aumentar el aporte en el embarazo y la lactancia.*

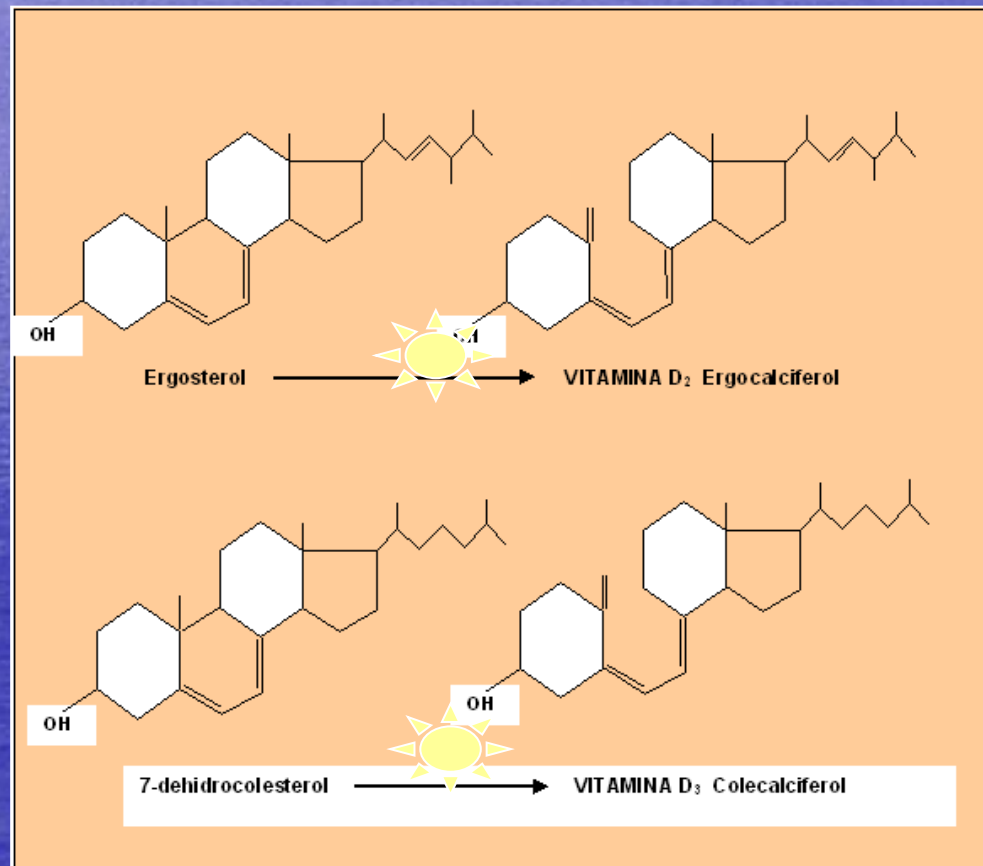
VITAMINA D

Metabolismo:

- La *luz solar* es una fuente importante de vitamina D dado que los rayos UV dan inicio a la síntesis de vitamina D en la piel;
- Ante el estímulo de la luz solar el 7-dihidrocolesterol se convertirá en *colecalfiferol* (pro-vitamina D3) y el ergosterol en *ergocalciferol* (pro-vitamina-D2).

VITAMINA D

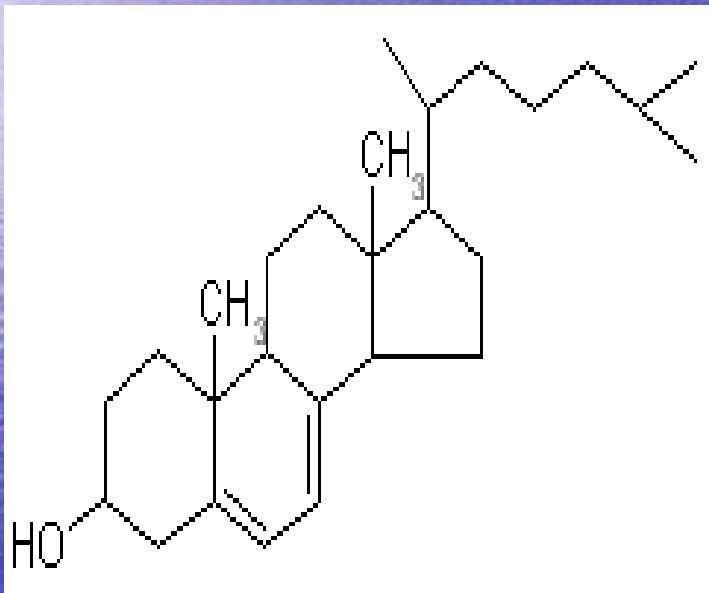
Metabolismo:



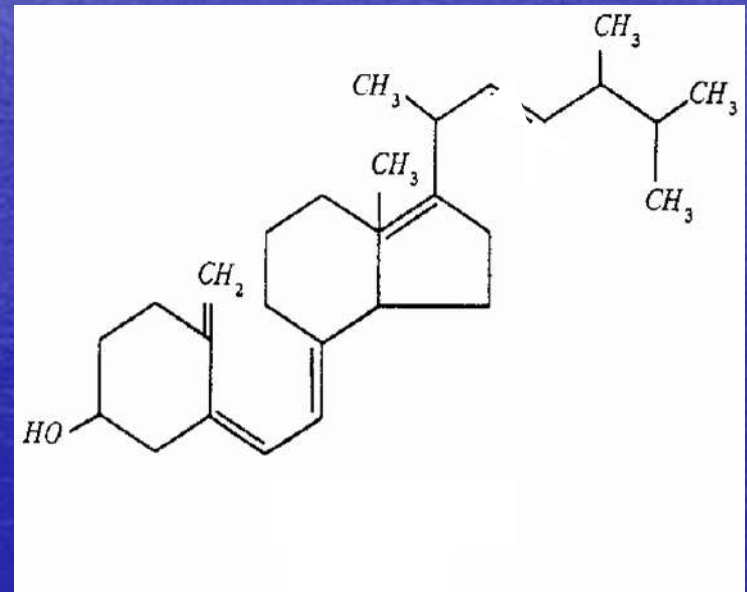
VITAMINA D

Metabolismo:

Piel:



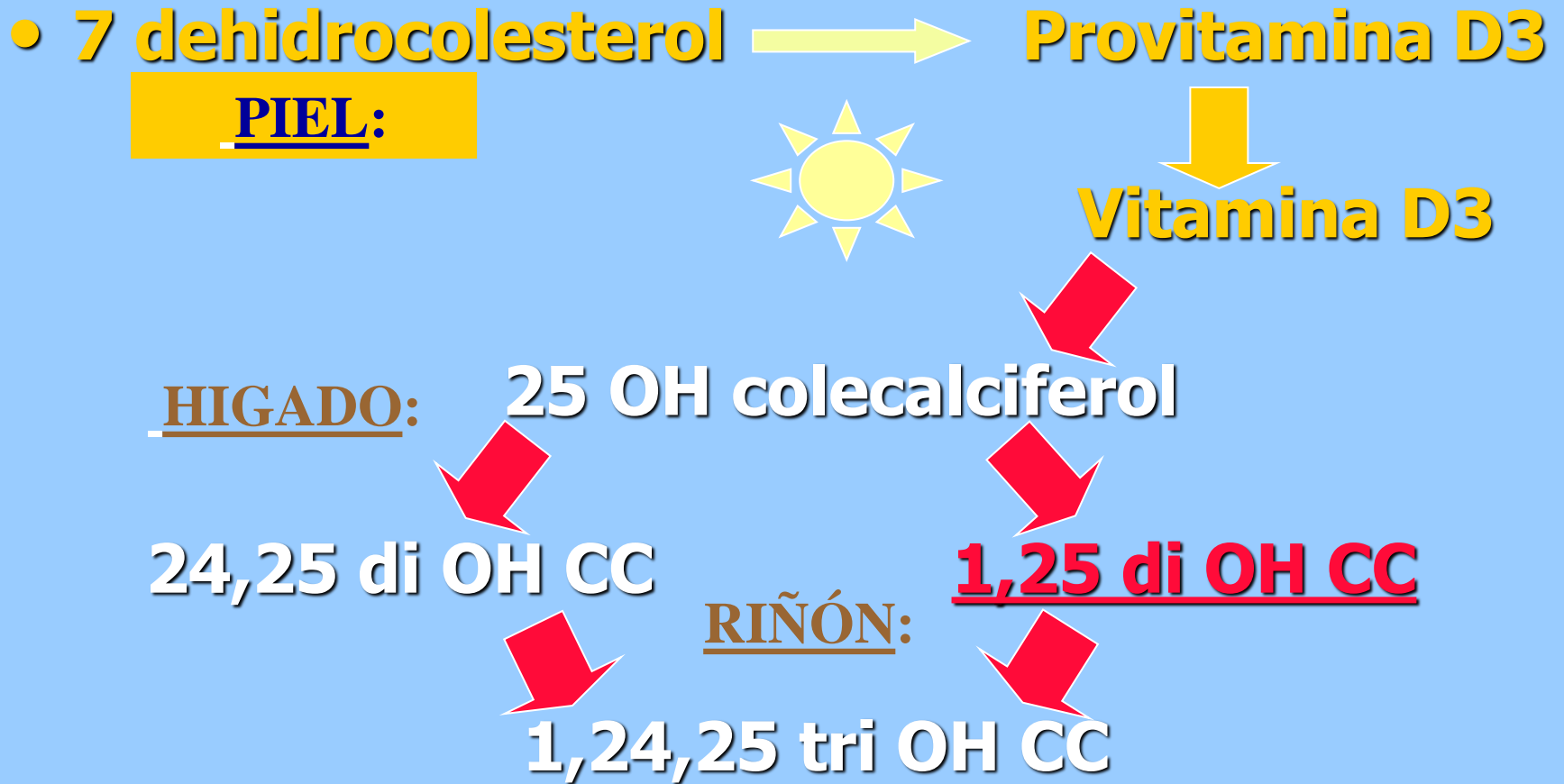
7-dehidrocolesterol



colexcalciferol

VITAMINA D

Metabolismo:



VITAMINA D

Metabolismo:

- En los *túbulos renales*, el *25-OH-colecalciferol* se hidroxila en el carbono 1 en caso de *hipocalcemia* por una *1 alfa-hidroxilasa mitocondrial (ligada a cit P450)* y se forma el *1,25 dihidroxicolecalciferol (1,25 DHCC)*, metabolito activo de la vitamina D3.

REGULACIÓN DE LA 1-alfa-hidroxilasa RENAL:

- **REGULADORES PRIMARIOS:**

- Hipocalcemia;
- PTH aumentada;
- Hipofosfatemia;
- Calcitriol bajo...



- **REGULADORES SECUNDARIOS:**

- Estrógenos; Andrógenos;
Progesterona; Insulina; STH;
Prolactina; Hormona tiroidea...

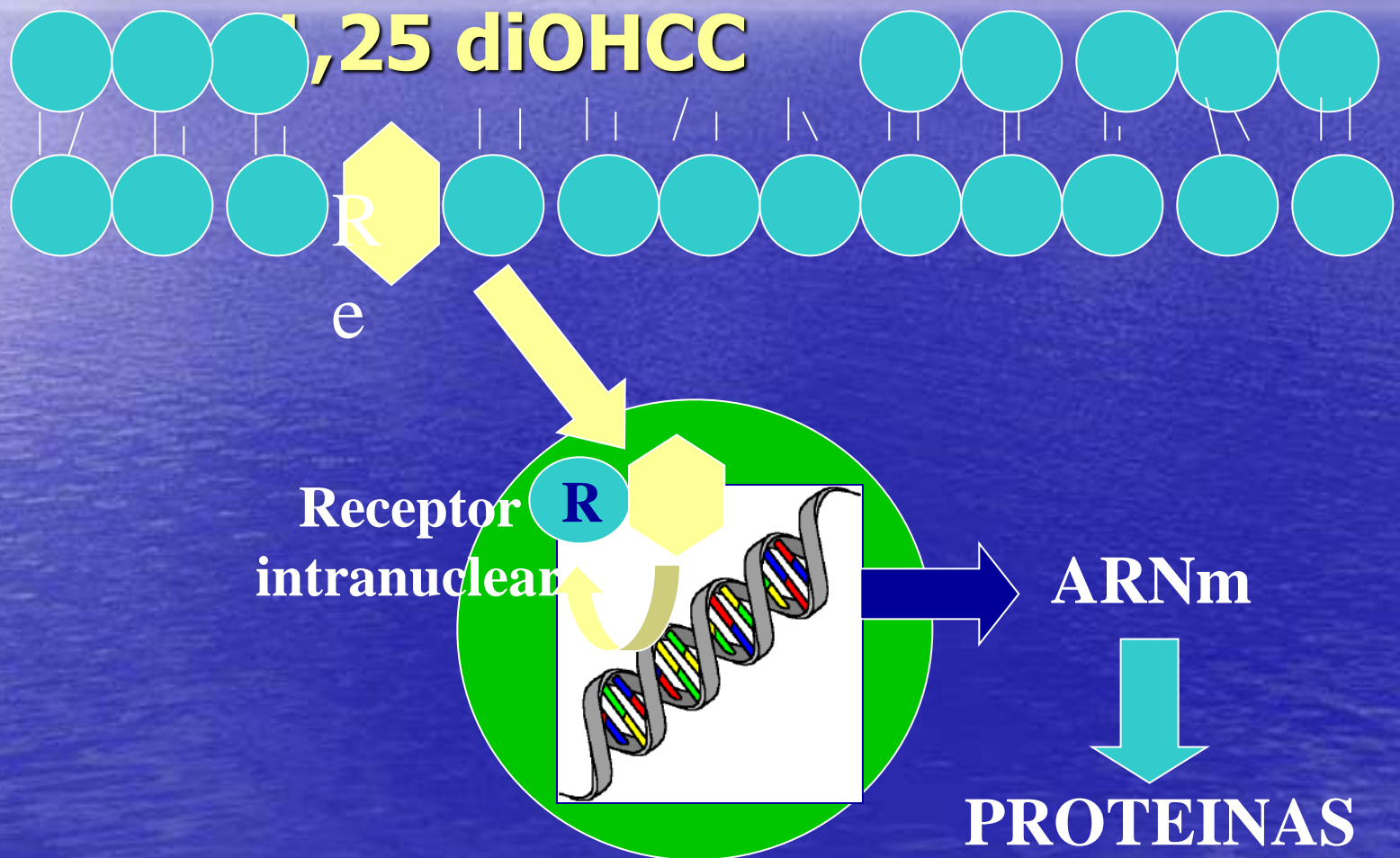
ACCIONES FISIOLÓGICAS DE LA VITAMINA D3:

- Aumento de la reabsorción intestinal de calcio y secundariamente de fósforo;
- Aumento de la reabsorción tubular renal de calcio y secundariamente de fósforo;
- Aumento de la actividad osteoclástica, con aumento de la liberación de calcio.

- **ACCIÓN HIPERCALCEMIANTE**

VITAMINA D

Mecanismo de acción:



VITAMINA D

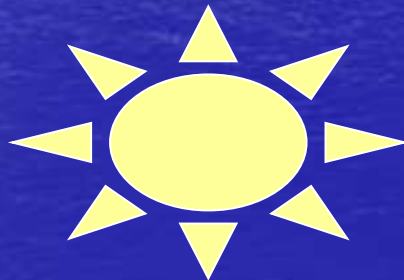
Metabolismo:

- En caso de *normo* o *hipercalcemia*, el *25-OH-colecalciferol* se hidroxila en el C24 por una hidroxilasa mitocondrial (24 hidroxilasa) formándose el *24, 25 dihidroxicolecalciferol* (*24,25 DHCC*) que es menos activo que la vitamina D3.

VITAMINA D

Metabolismo:

- *En conclusión,* la síntesis de vitamina D3 depende de la *pigmentación de la piel* y del *grado de exposición a la luz solar.*



VITAMINA D

Metabolismo:

- La *vitamina D* entonces se deposita en el hígado, cerebro, piel y mayormente en los huesos;
- Las dos vitaminas (D2 y D3) son de igual potencia y dan origen al *calcitriol D2* y al *calcitriol D3*.

VITAMINA D

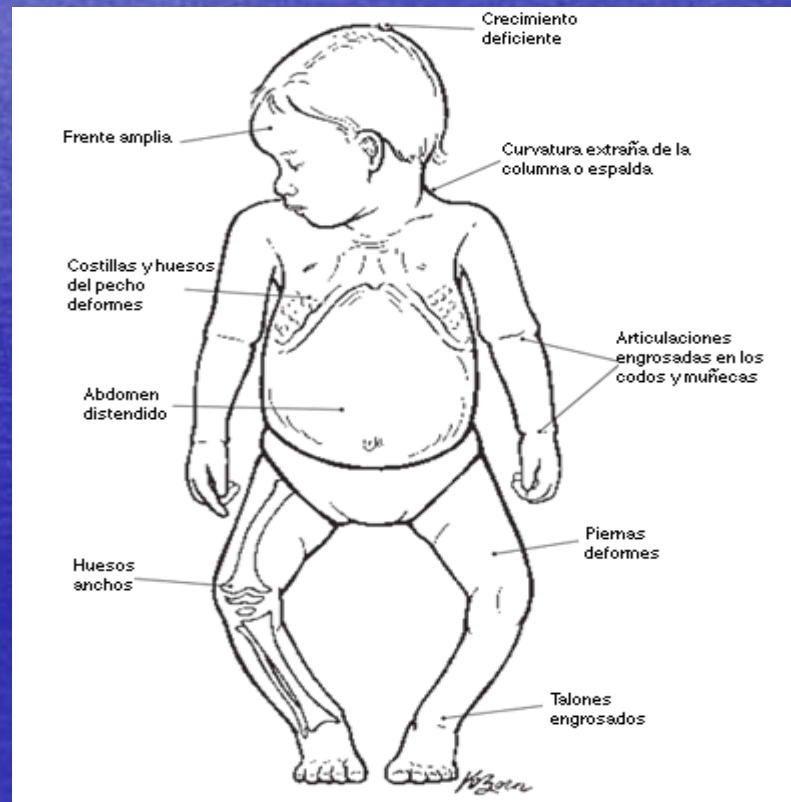
Hipovitaminosis

- La deficiencia de vitamina D provoca *raquitismo* en los niños y *osteomalacia* en los adultos.
- Típicamente, aparece retraso de crecimiento y deformidades óseas (cráneotabes, rosario raquíptico, genu valgum).

VITAMINA D

Hipovitaminosis

- Raquitismo: manifestaciones



VITAMINA D

Hipervitaminosis

- Se produce cuando se administran cantidades exageradas.
- Aparece ***hipercalcemia*** , con pérdida de apetito, náuseas y vómitos, aumento de la diuresis y sed.

ACCIONES DE LA PTH:

- Aumento de la reabsorción intestinal de calcio y secundariamente de fósforo;
 - Aumenta la formación de 1,25 dihidroxicolecalciferol renal;
- Aumento de la reabsorción renal de calcio y magnesio;
- Aumento de la excreción de fosfatos (hipofosfatemia, hiperfosfaturia) y bicarbonato;
- Aumento de la resorción ósea...



• **MUCHAS GRACIAS**