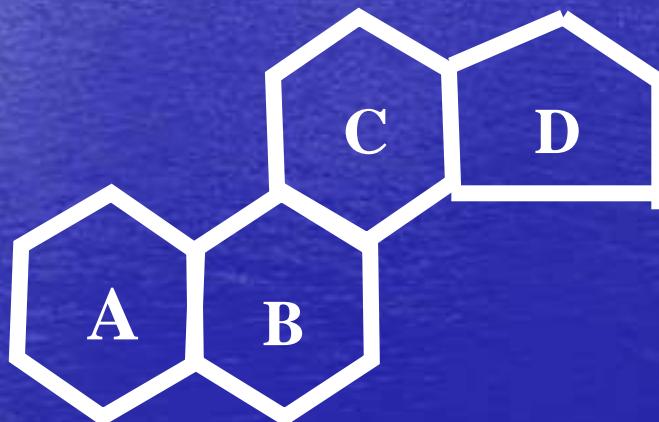


# METABOLISMO DE HORMONAS ESTEROIDES

**Prof. Dr. Marcelo Osvaldo Lucentini**

# ESTRUCTURA QUÍMICA DE ESTEROIDES:

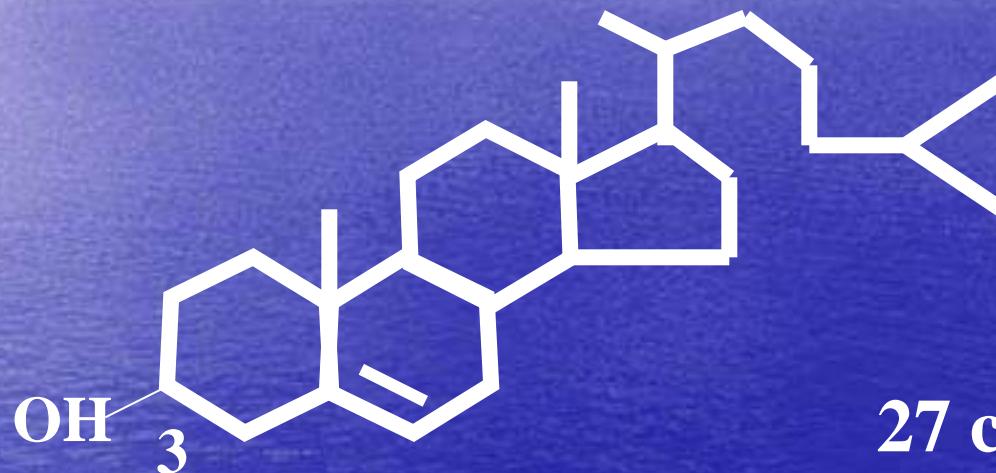
- Son lípidos con núcleo **ciclopentanoperhidrofenantreno**:



*Su principal referente es el colesterol*

# ESTRUCTURA QUÍMICA DEL COLESTEROL:

- Colesterol:



27 carbonos

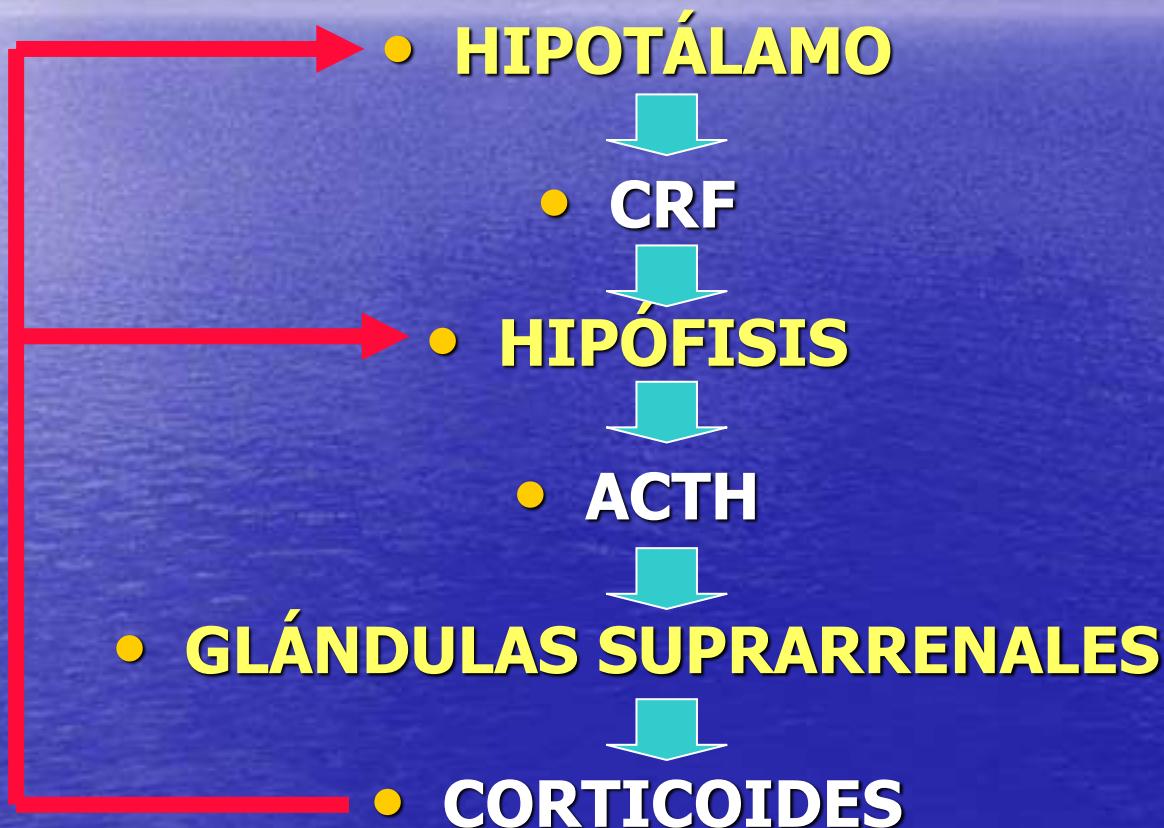
Componente de membranas, lipoproteínas plasmáticas y precursor de la síntesis de ácidos y sales biliares, hormonas esteroides y vitamina D3...

# COLESTEROL: fuentes biológicas

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



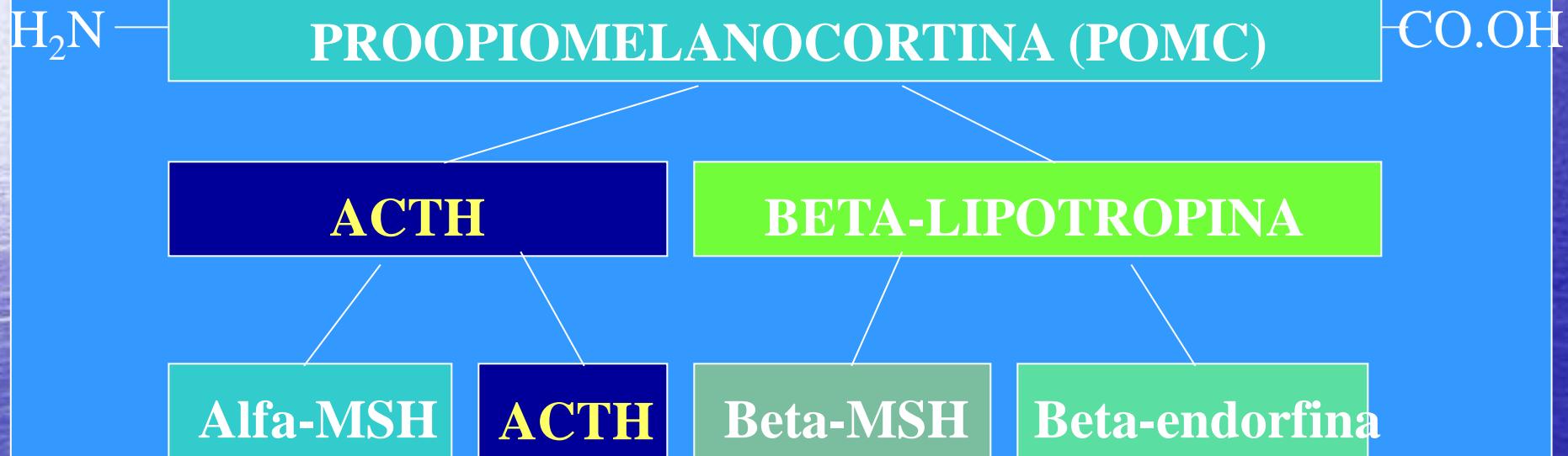
# EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-SUPRARRENAL



# SECRECIÓN DE PROOPIOMELANOCORTINA:

- Una situación de *estrés*:
  - HIPOTÁLAMO
  - CRF (factor liberador de córticotrofina)
  - HIPÓFISIS
  - *PROOPIOMELANOCORTINA*

# PROOPIOMELANOCORTINA:



# ACCIONES FISIOLÓGICAS DE LA ACTH:

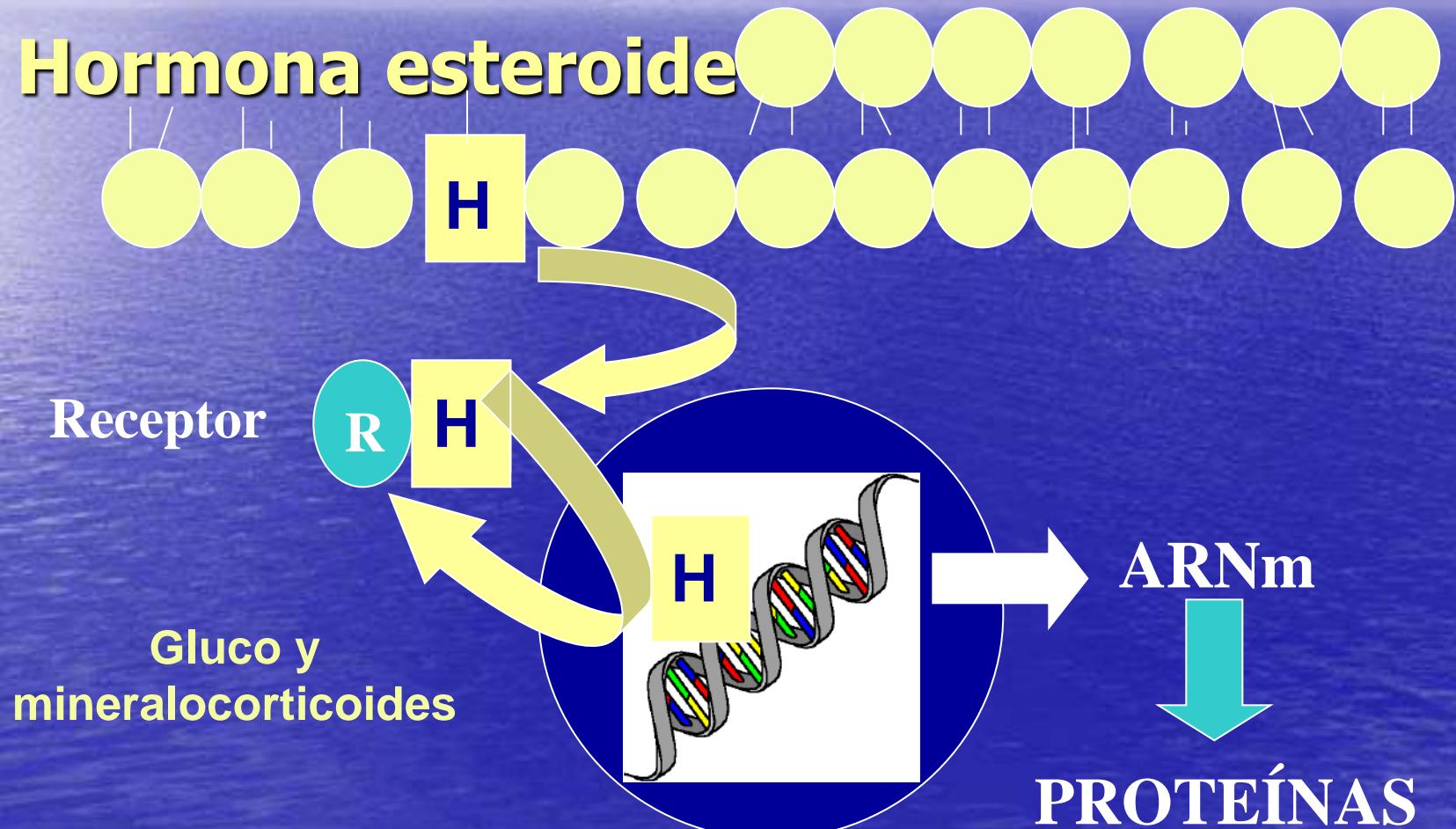
- ACTH
- Secreción de glucocorticoides
- Aumento del catabolismo proteico muscular e inducción de enzimas claves
- *Aumento de la gluconeogénesis*

# ACCIONES FISIOLÓGICAS DE LOS GLUCOCORTICOIDES:

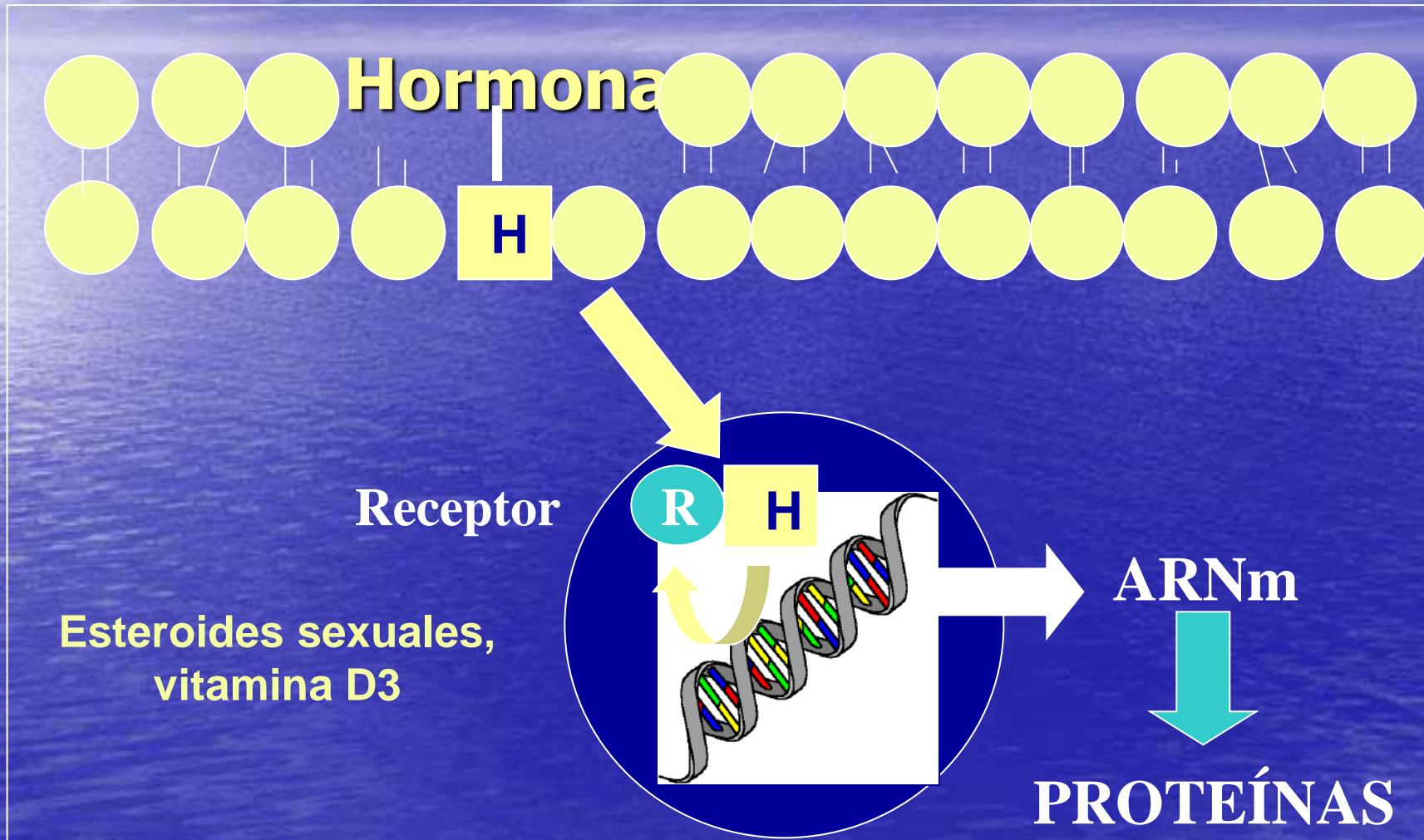
- Glucocorticoides
- Metil-transferasa médula adrenal
- Aumento de la liberación de Adrenalina
- Efecto alfa<sub>1</sub>; alfa<sub>2</sub>; beta<sub>1</sub>; beta<sub>2</sub>; beta<sub>3</sub>

# RECEPTORES CITOPLASMÁTICOS:

- Hormona esteroide



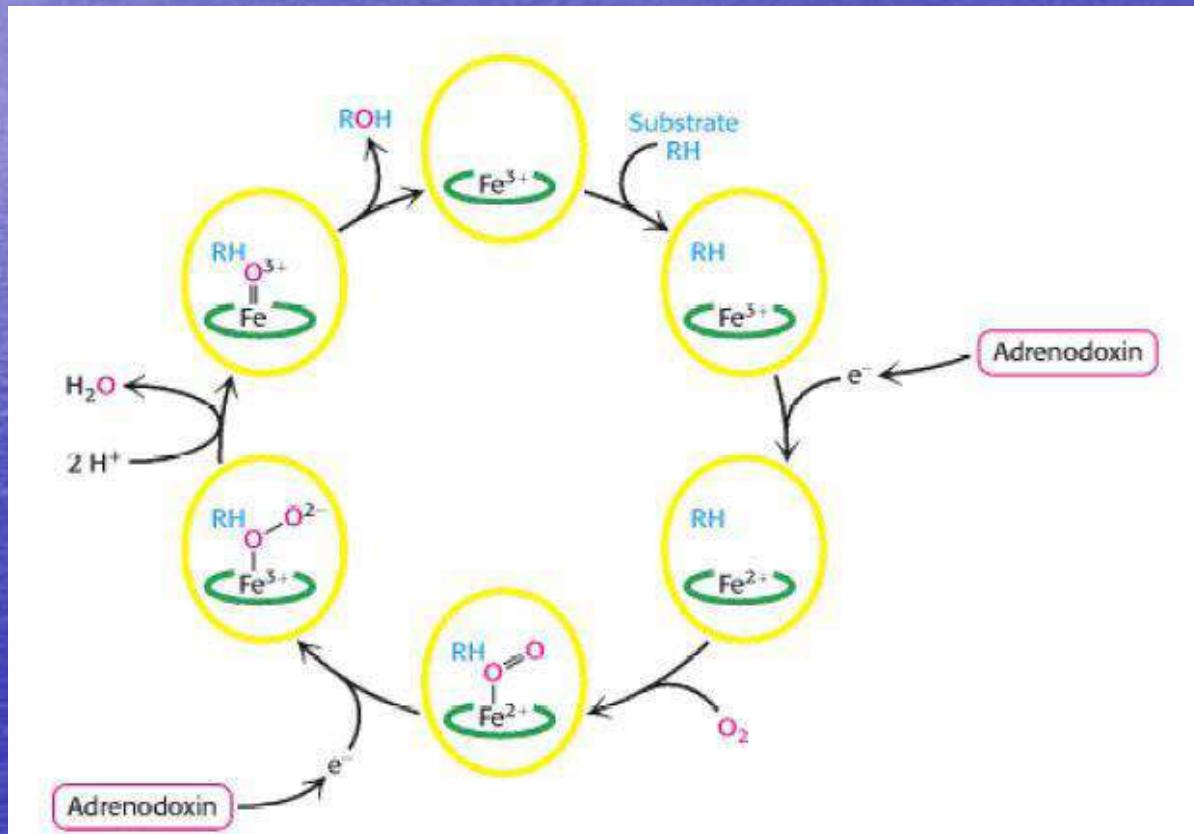
# RECEPTORES INTRANUCLEARES:



# BIOSÍNTESIS DE GLUCOCORTICOIDES:

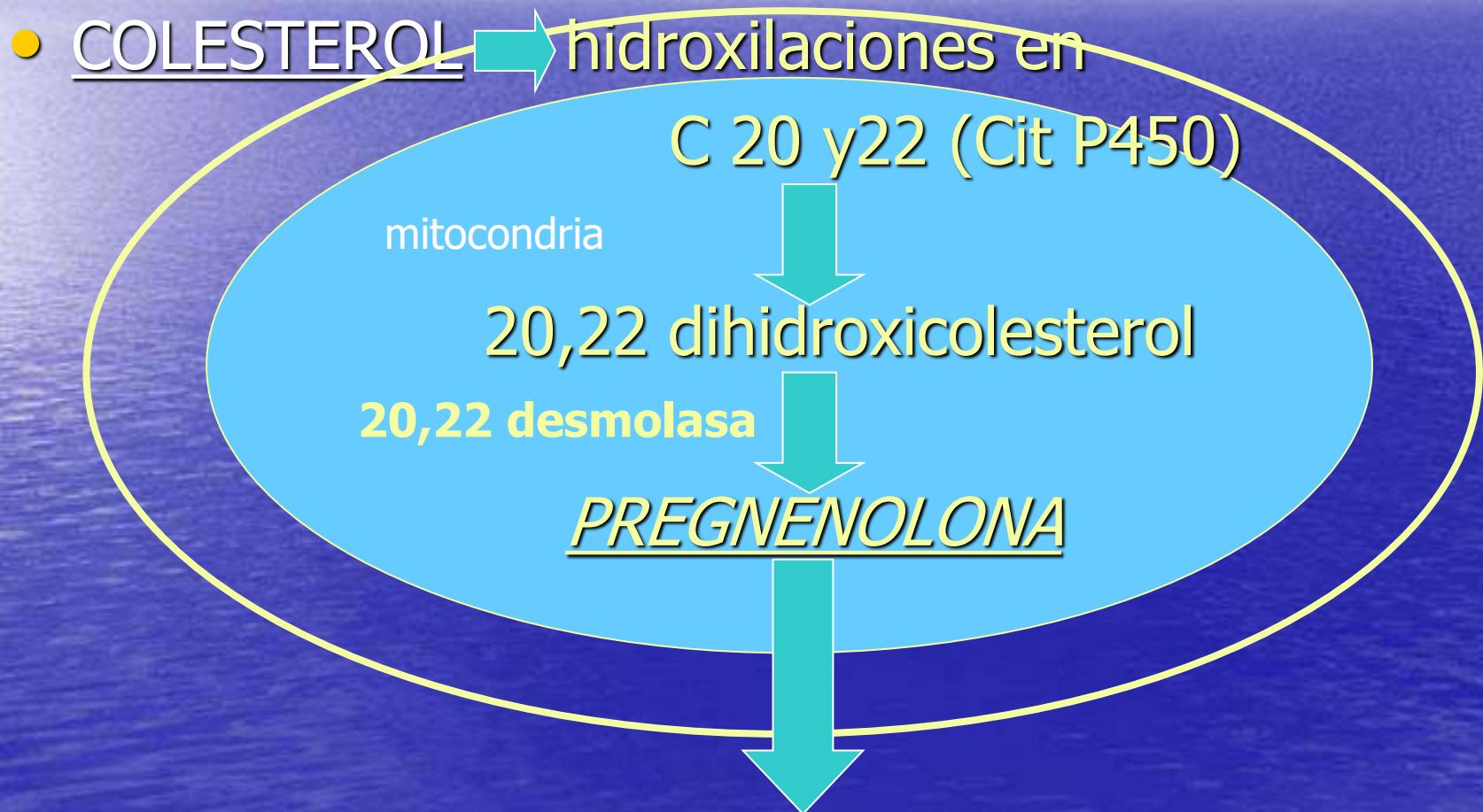
- El primer paso en la biosíntesis de hormonas esteroideas es el transporte del colesterol a la mitocondria, mediado primeramente por la proteína **StAR** (*steroidogenic acute regulatory protein*).

# BIOSÍNTESIS DE GLUCOCORTICOIDES:



*Mecanismo general de hidroxilación de hormonas esteroideas*

# BIOSÍNTESIS DE GLUCOCORTICOIDES:



# BIOSÍNTESIS DE GLUCOCORTICOIDES:

- PREGNENOLONA

**Delta 4 isomerasa + 3-beta-ol-dhg**

- PROGESTERONA

**17 alfa hidroxilasa**

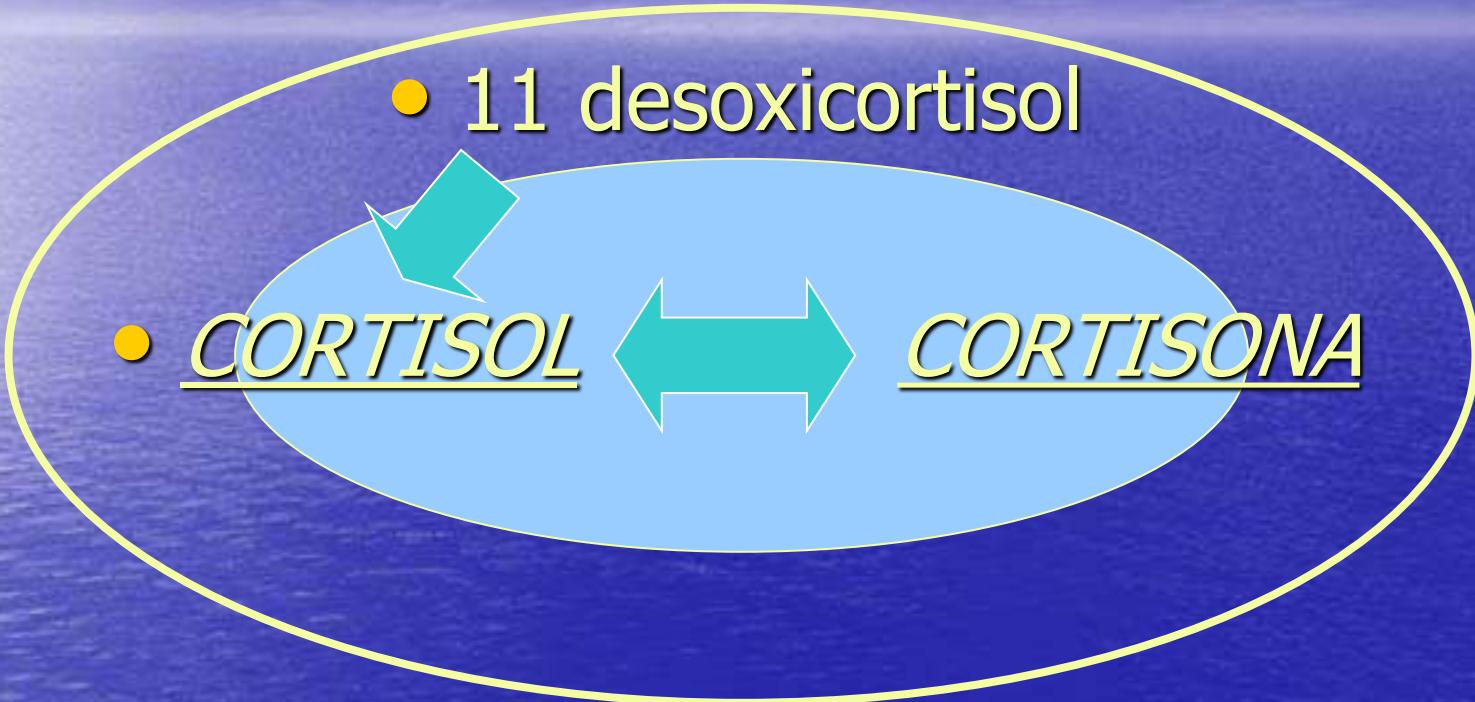
- 17 alfa-hidroxi-progesterona

**21 hidroxilasa**

- 11 desoxicortisol

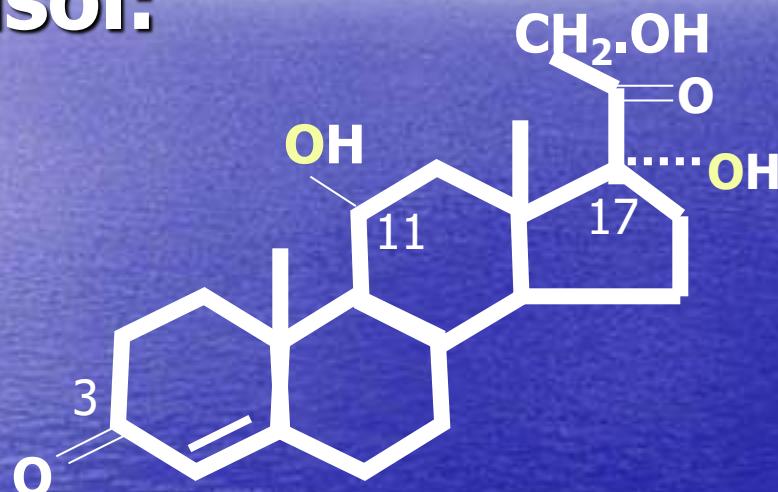
**REL**

# BIOSÍNTESIS DE GLUCOCORTICOIDES:

- 11 desoxicortisol
- CORTISOL 

# 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:

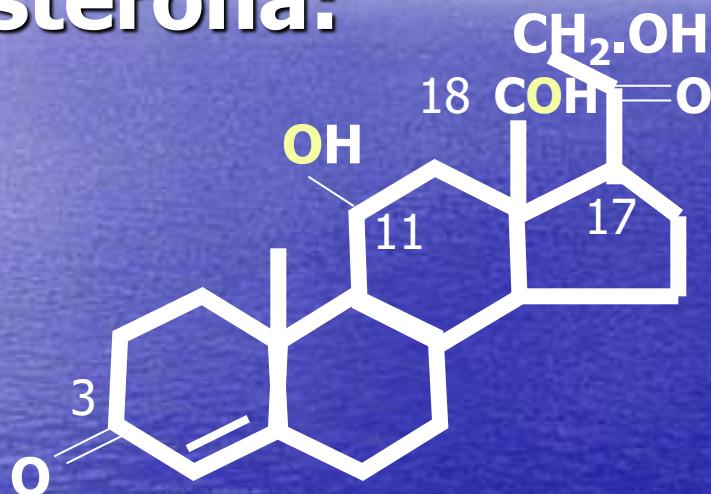
- CORTICOSTERONA
- **18 hidroxilasa+18 OH deshidrogenasa**

• ALDOSTERONA

RETENCION DE Na y H<sub>2</sub>O – 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



# BIOSÍNTESIS DE ANDRÓGENOS: *VÍA DELTA 4*

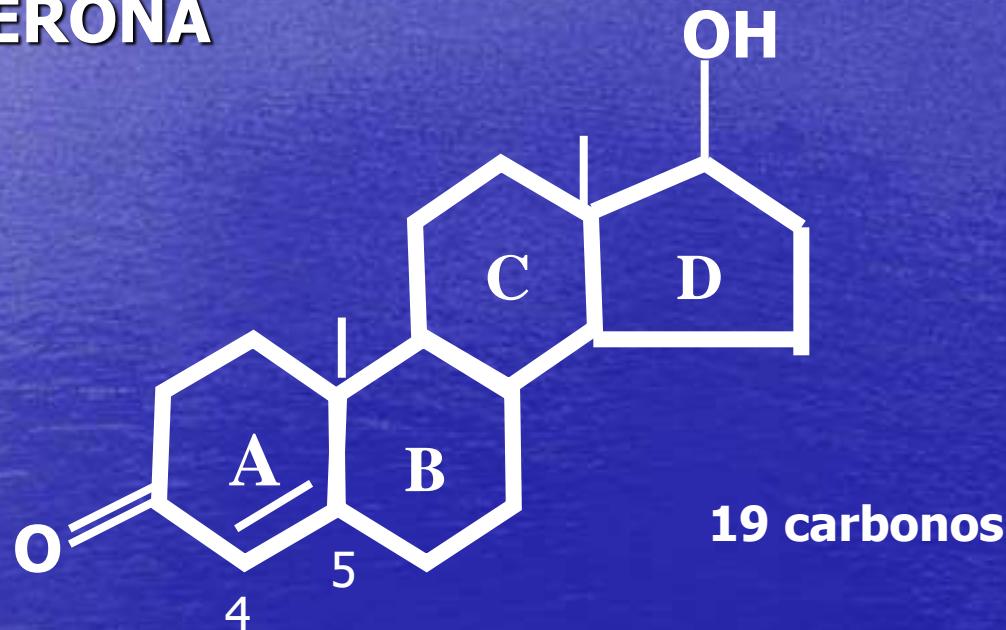
REL

Gonadas



# ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA TESTOSTERONA:

TESTOSTERONA



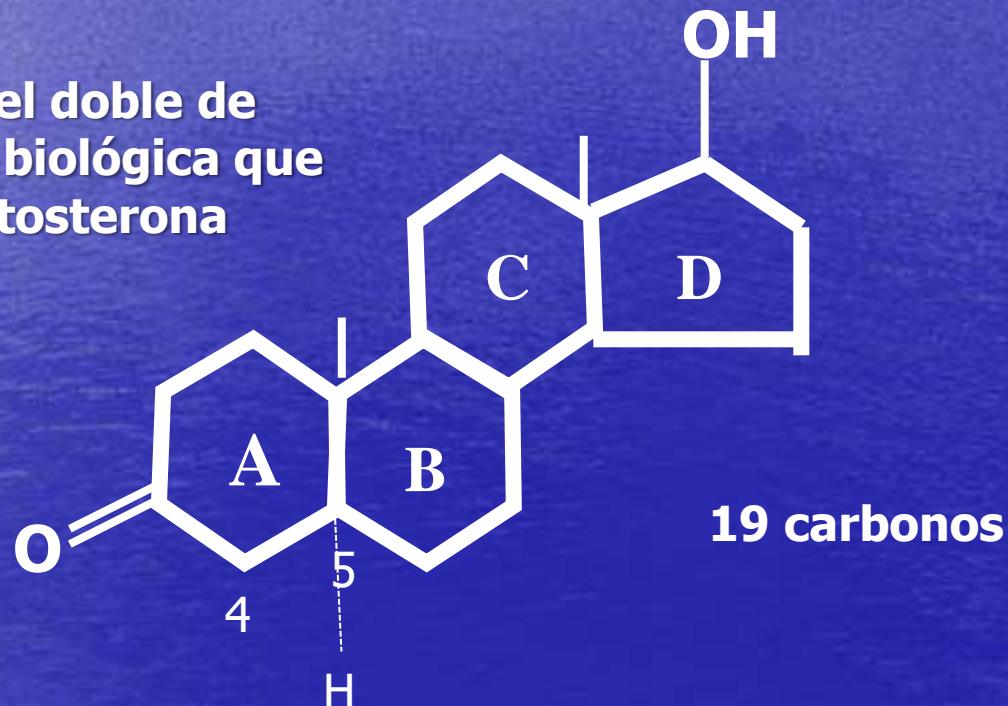
# METABOLISMO DE LA TESTOSTERONA:

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

# ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA DIHIDROTESTOSTERONA:

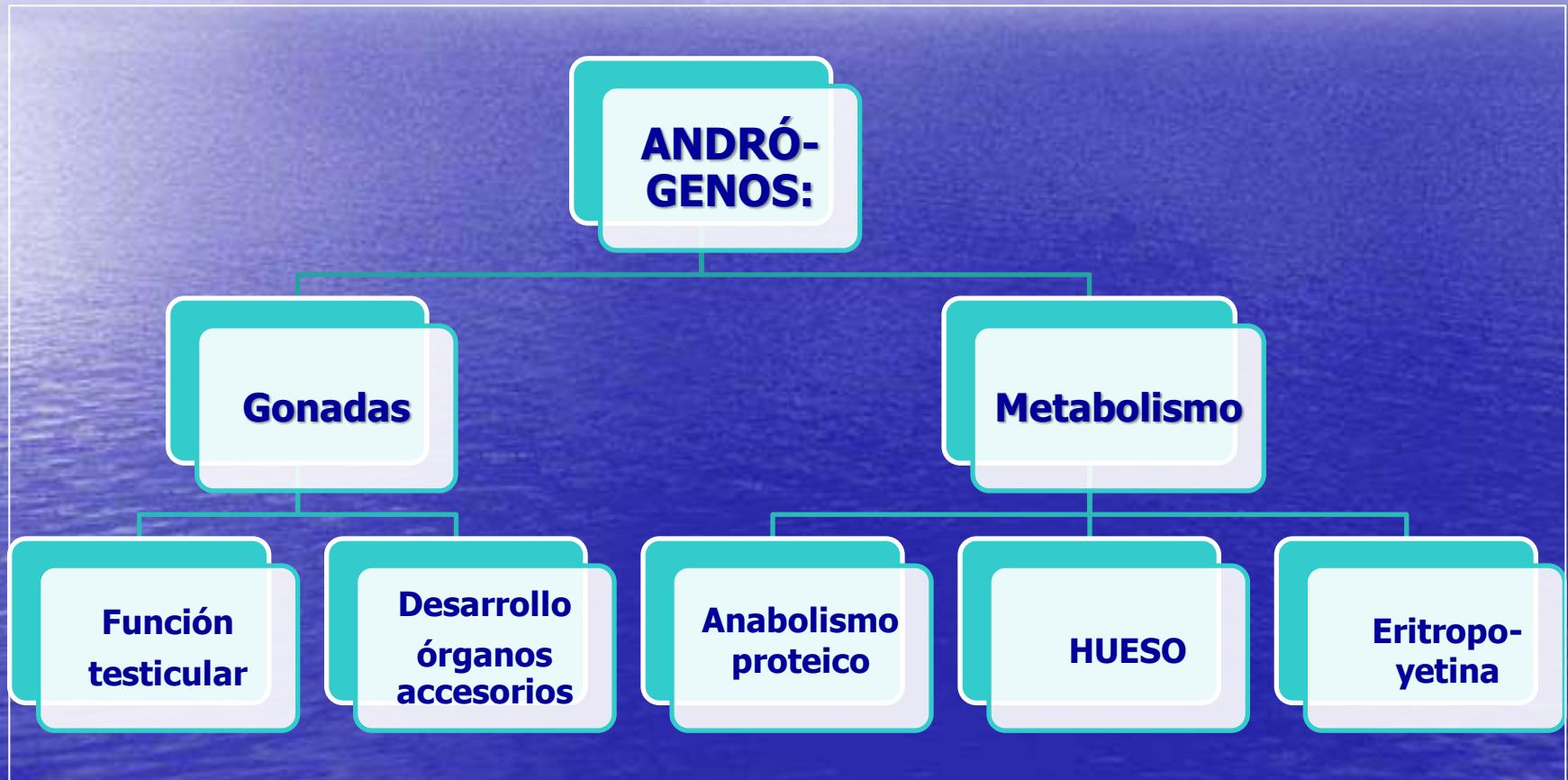
## 5- $\alpha$ -DIHIDROTESTOSTERONA:

Posee el doble de actividad biológica que la testosterona



La enzima que lo forma se denomina 5- $\alpha$ -reductasa y depende de NADPH<sub>2</sub>

# 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 etiocolanolona;
- Los dos últimos y la DHEA se excretan conjugados principalmente con sulfato, pero también con ácido glucurónico.

# CATABOLISMO DE LOS ANDRÓGENOS:

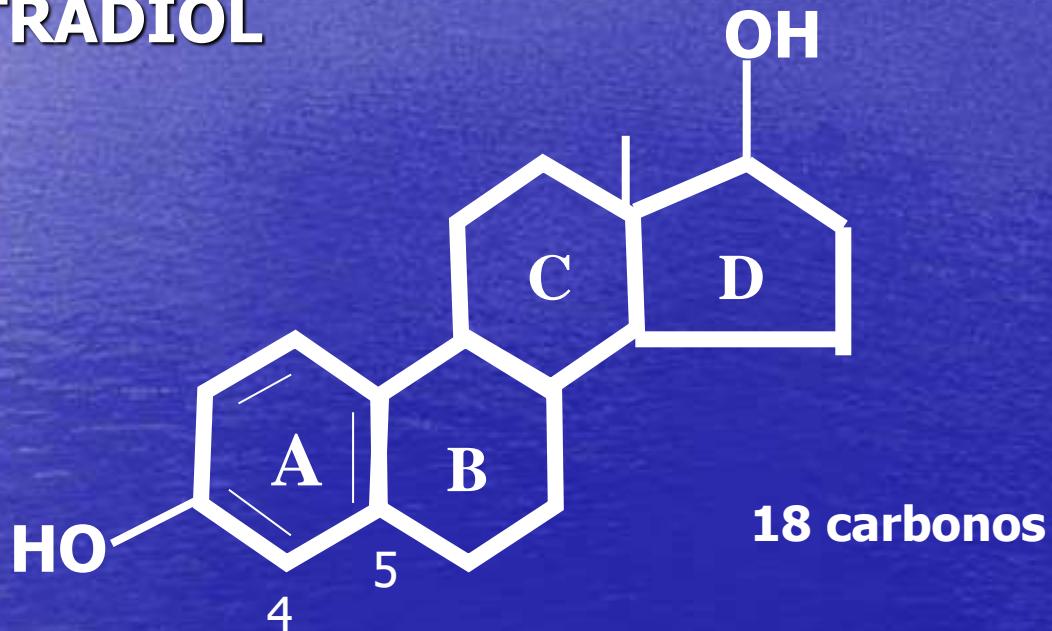
- Un 10 % del cortisol metabolizado en el hígado lo hace a 17-cetosteroides, que tienen la particularidad de estar oxigenados en posición 11 (11-oxi- 17-cetosteroides), ya que provienen del cortisol, que es un esteroide 11-hidroxilado.
- *La excreción diaria de 17 cetosteroides es de 10 mg en la mujer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

# CATABOLISMO DE LOS ANDRÓGENOS:

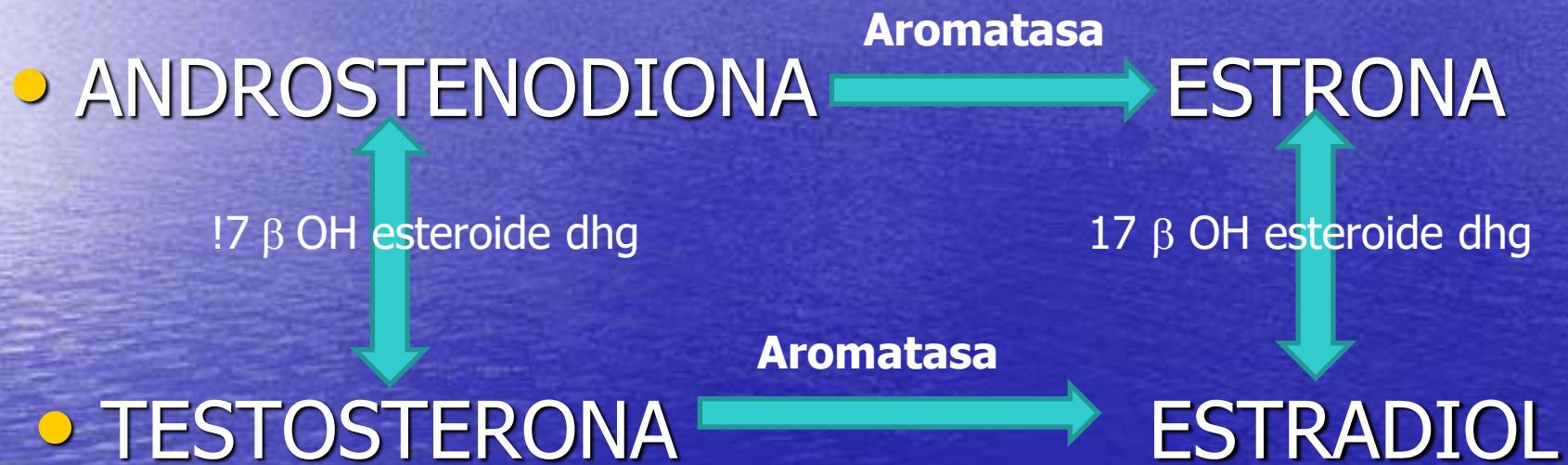
- El aumento en los niveles de 17-cetosteroides puede deberse a:
  - Tumor suprarrenal
- Hiperplasia suprarrenal congénita (muy rara)
  - Síndrome de Cushing
    - Cáncer ovárico
    - Cáncer testicular
    - Poliquistosis ovárica

# ESTRUCTURA QUÍMICA DEL ESTRADIOL:

17 $\beta$  ESTRADIOL



# BIOSÍNTESIS DE ESTRÓGENOS:



# ACCIONES METABÓLICAS DE LOS ESTRÓGENOS



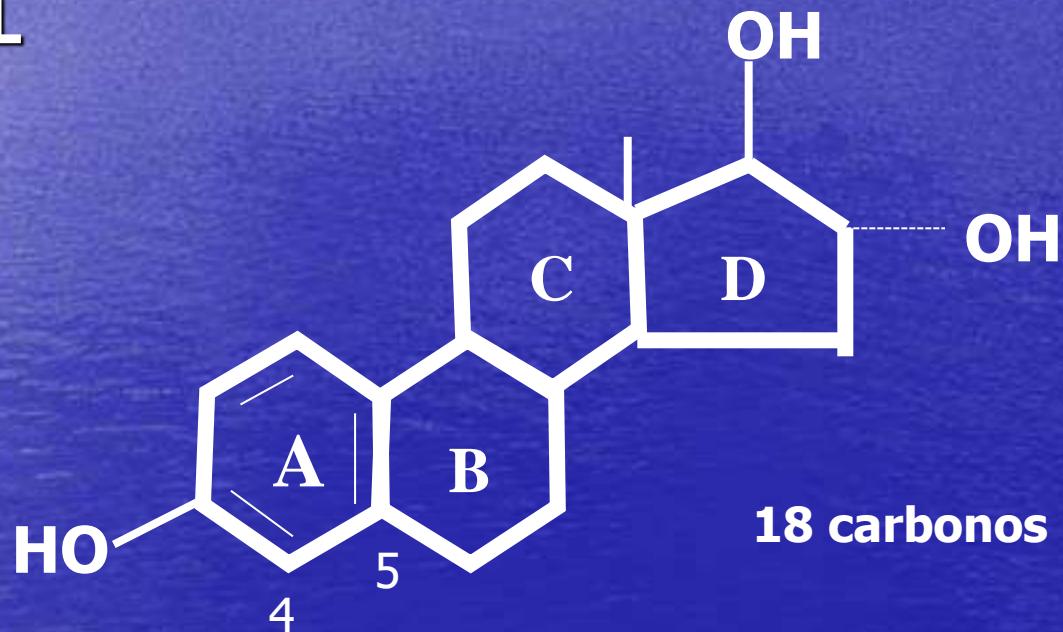
*Responsables del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios femeninos*

# 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:

### Aumento de glucocorticoides

#### Aumento del catabolismo proteico

PIEL

MÚSCULO

HUESOS

*Estrías atróficas  
rojo-vinosas*

*Psicosis*

#### Mayor secreción HIC

*Gastritis,  
Úlceras pépticas*

*Osteoporosis,  
fracturas patológicas*

Movilización de aminoácidos

**GLUCONEOGÉNESIS**

*Debilidad muscular*

**HIPERGLUCEMIA**

# SÍNDROME DE CUSHING:

## SÍNDROME DE CUSHING

Aumento de  
mineralocorticoides

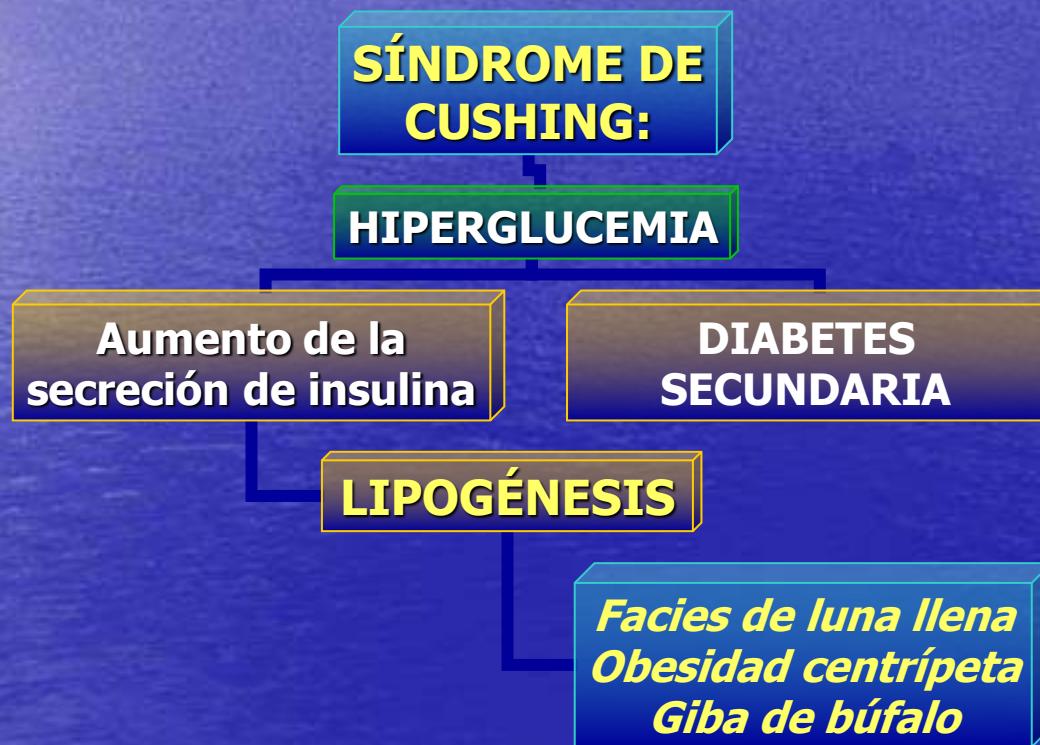
Retención de  
sodio y agua

*Edemas,  
hipertensión arterial*

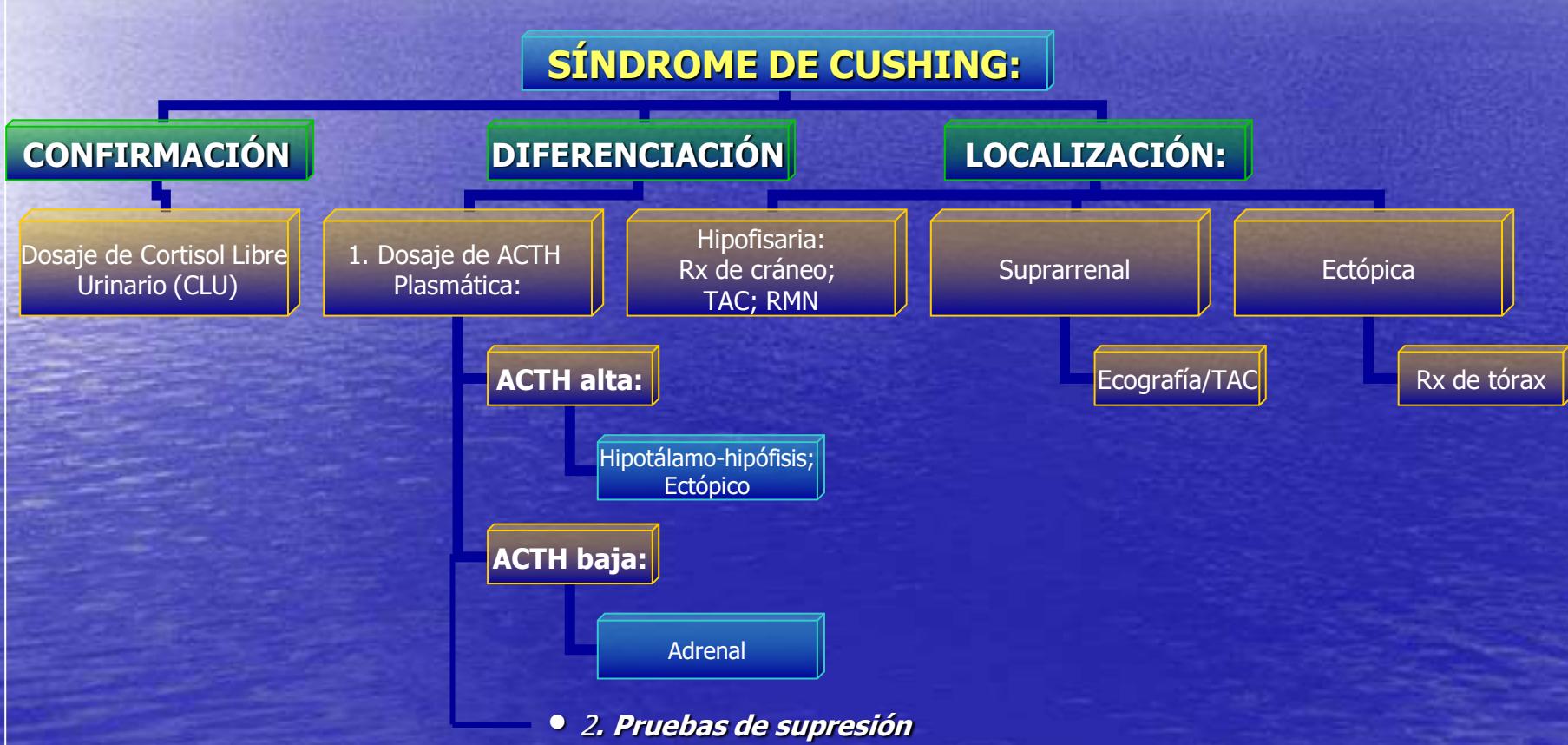
Aumento de  
esteroides sexuales

*Amenorrea, hirsutismo*

# SÍNDROME DE CUSHING:



# SÍNDROME DE CUSHING:



# 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;*
  - *Hipercaleciuria.*

# 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<sub>2</sub>N—**PROOPIOMELANOCORTINA (POMC)**—CO.OH

ACTH

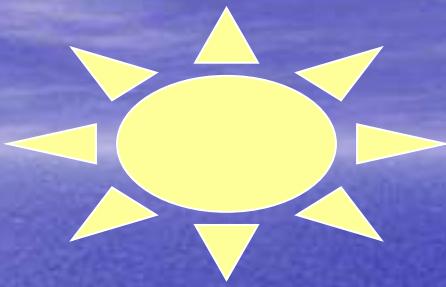
BETA-LIPOTROPINA

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

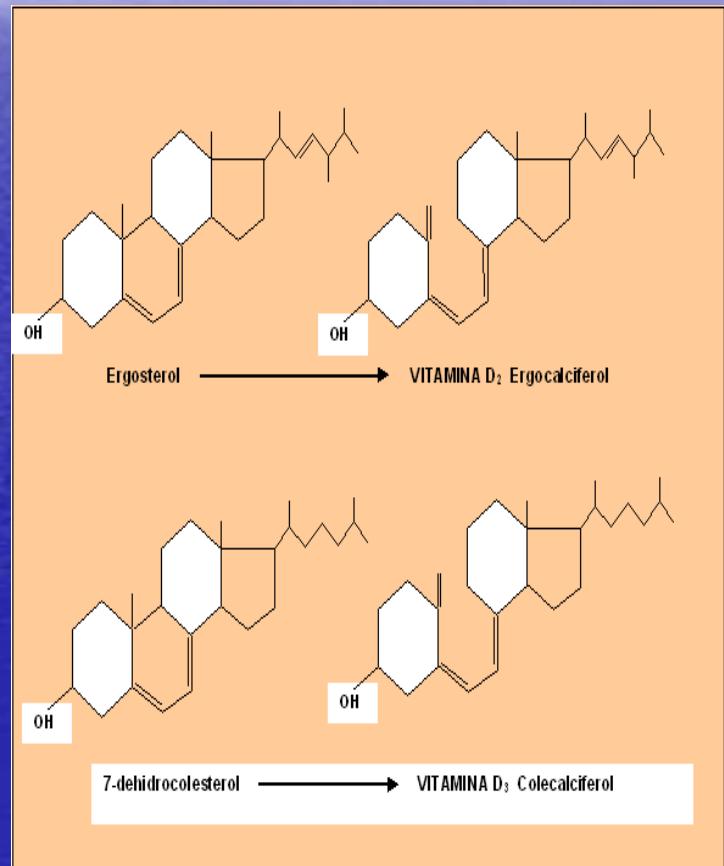
- Vitamina D3: *colecalciferol*  
(de origen animal)

Precursor: 7-dehidrocolesterol

# VITAMINA D

## *Estructura química:*

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



# 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.*

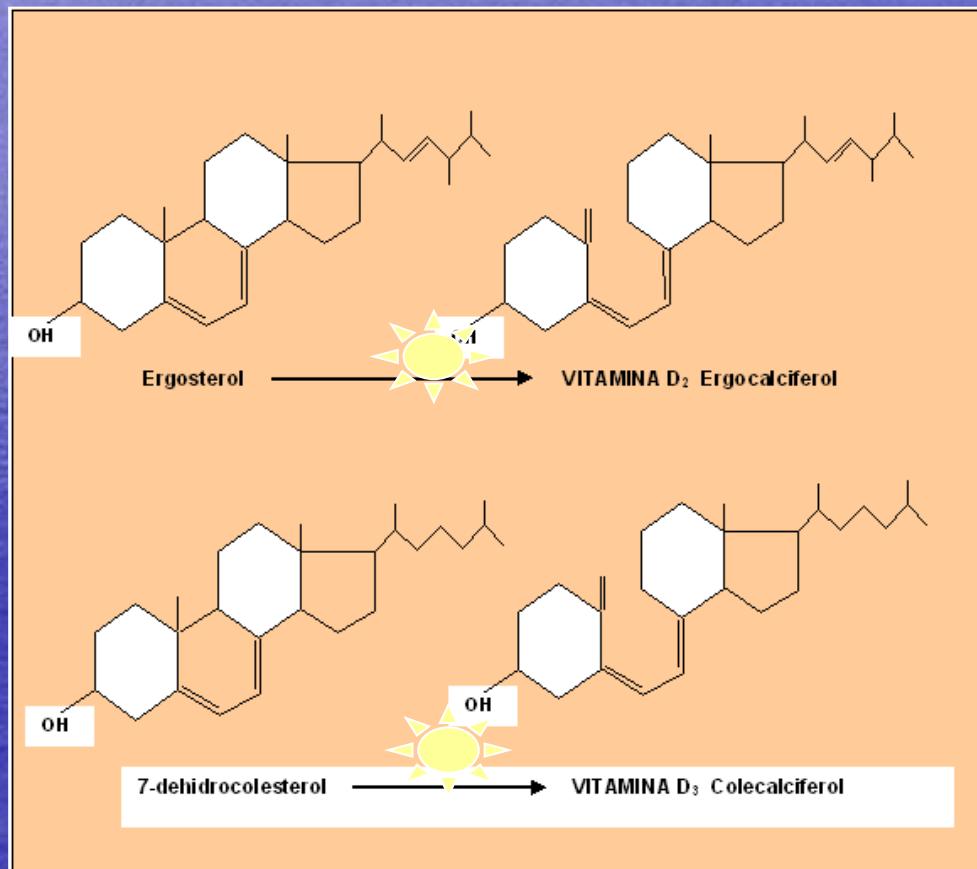
# VITAMINA D

## *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 *colecalciferol* (pro-vitamina D3) y el ergosterol en *ergocalciferol* (pro-vitamina-D2).

# VITAMINA D

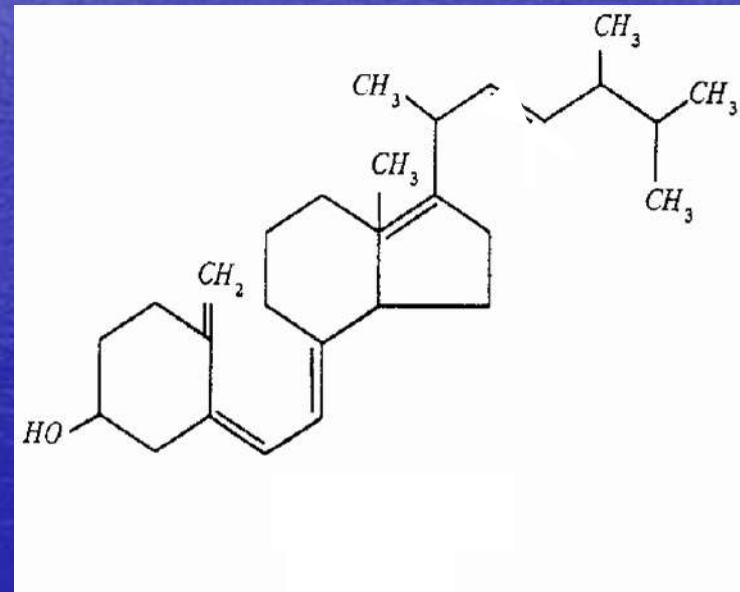
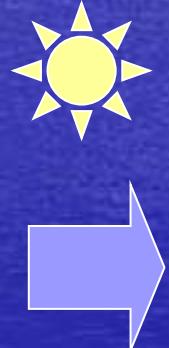
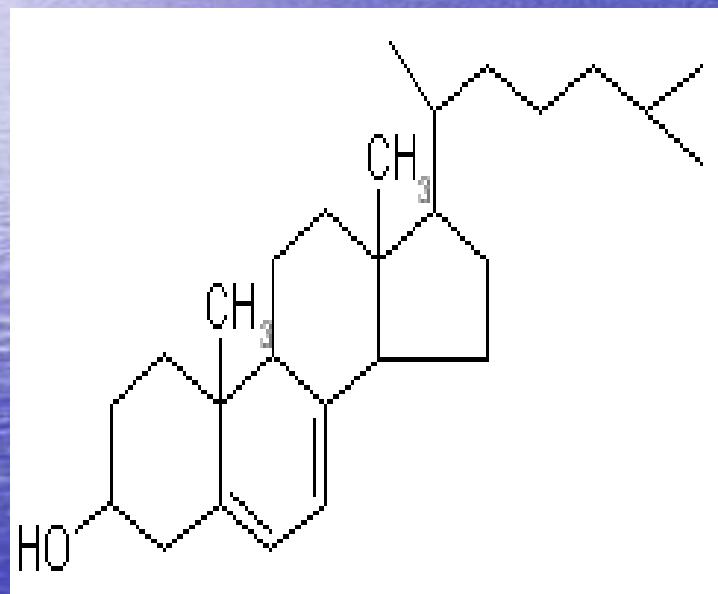
## *Metabolismo:*



# VITAMINA D

## *Metabolismo:*

Piel:

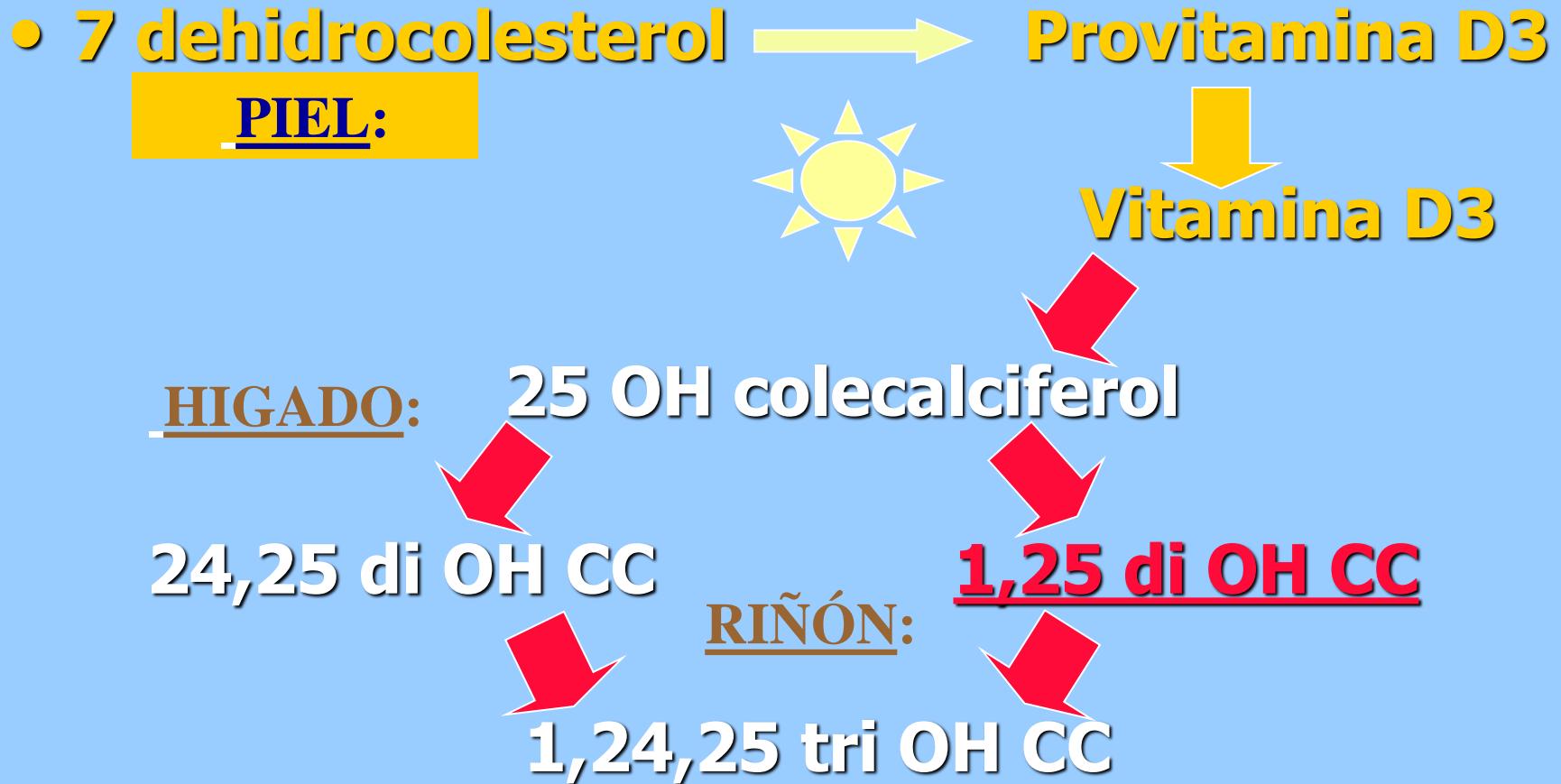


7-dehidrocolesterol

colecalciferol

# 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 dihidroxicolescalciferol* (*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...

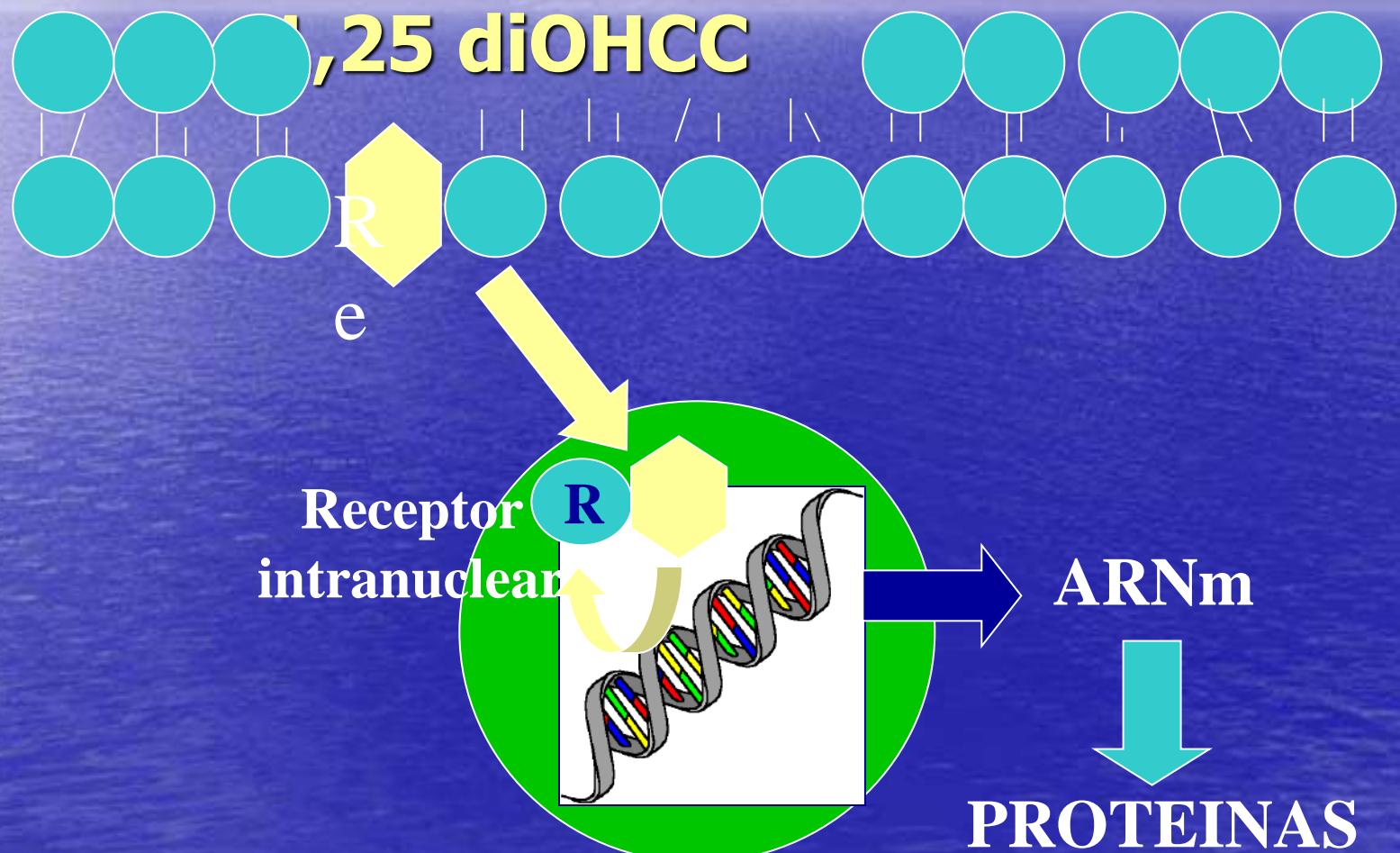


# ACCIONES FISIOLÓGICAS DE LA VITAMINA D3:

- 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

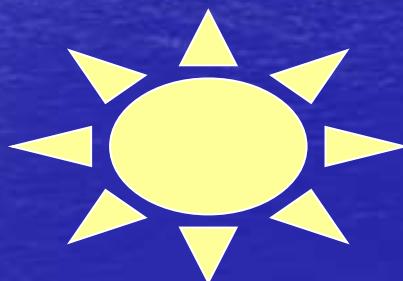
## *Metabolismo:*

- 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 dihidroxicolescalciferol* (*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

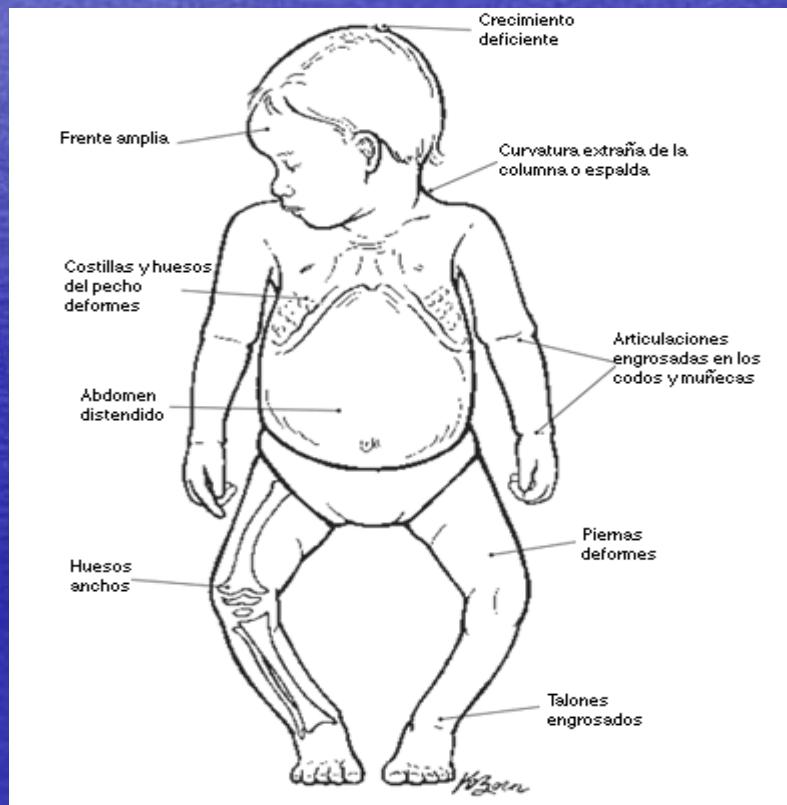
## *Hipovitaminosis*

- 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 raquítico, 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**