



Receptor de estrógenos alfa en obesidad y diabetes

José Ángel Cahua-Pablo,^a Eugenia Flores-Alfaro,^a Miguel Cruz^b

Estrogen receptor alpha in obesity and diabetes

Estradiol (E2) is an important hormone in reproductive physiology, cardiovascular, skeletal and in the central nervous system (CNS). In human and rodents, E2 and its receptors are involved in the control of energy and glucose metabolism in health and metabolic diseases. The estrogen receptor (ER) belongs to the superfamily of nuclear receptors (NR), which are transcription factors that regulate gene expression. Three ER, ER-alpha, ER-beta and the G protein-coupled ER (GPER; also called GPR30) in tissues are involved in glucose and lipid homeostasis. Also, it may have important implications for risk factors associated with metabolic syndrome (MS), insulin resistance (IR), obesity and type 2 diabetes (T2D).

El estradiol (E2) es una hormona importante en la fisiología reproductiva, cardiovascular, esquelética y en el sistema nervioso central (SNC). Tanto en humanos como en roedores, el E2 y sus receptores participan en el control del metabolismo energético y de la glucosa, tanto en salud como en enfermedades metabólicas. El receptor de estrógenos (RE) pertenece a una superfamilia de receptores nucleares (RN), los cuales son factores de transcripción que regulan la expresión génica. Existen tres RE: el RE-alfa, RE-beta y uno acoplado a la proteína GPER (GPR30), que en tejidos están involucrados en la homeostasis de glucosa y lípidos. También puede tener implicaciones importantes para factores de riesgo asociados al síndrome metabólico (SM), resistencia a la insulina (RI), obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DT2).

Keywords

Estrogens
Estradiol
Diabetes mellitus
Obesity

Palabras clave

Estrógenos
Estradiol
Diabetes mellitus
Obesidad

^aLaboratorio de Investigación en Epidemiología Clínica y Molecular, Unidad Académica de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad Autónoma de Guerrero, Chilpancingo, Guerrero, México

^bUnidad de Investigación Médica en Bioquímica, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: Miguel Cruz

Teléfono: (55) 5761 2358

Correo electrónico: mcruzl@yahoo.com

Un mecanismo importante para mantener la homeostasis de la glucosa es la rápida acción de la insulina para estimular la captación y metabolismo de la misma en el tejido periférico, como el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo.¹ La acción de la insulina para el transporte de glucosa al interior de las células del músculo esquelético, tejido adiposo e hígado, es por activación del sustrato receptor de insulina (IRS-1), fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) y proteína cinasa B (Akt), que contribuyen a la translocación del transportador de glucosa 4 (GLUT4), principal transportador de glucosa regulado por insulina. Por otro lado, la resistencia a la insulina (RI) en el músculo esquelético es uno de los principales factores de la diabetes mellitus tipo 2 (DT2). La alteración en los mecanismos de señalización contribuyen al desbalance metabólico y a la morbilidad por obesidad, la cual se define como el exceso de grasa corporal en el cuerpo que puede afectar la salud de manera progresiva.²

El estradiol (E2) participa en la regulación de procesos de numerosos tejidos, siendo miembro de la familia de hormonas esteroideas, que incluye a la progesterona y a la testosterona, entre otras; estas hormonas controlan principalmente los aspectos fisiológicos en mamíferos.³ Las hormonas esteroideas son sintetizadas en los ovarios, testículos y glándulas adrenales. También participan en la regulación del desarrollo, crecimiento y homeostasis de numerosos tejidos,⁴ regulan la fisiología del esqueleto,⁵ la función cardiovascular,⁶ el sistema nervioso central (SNC),⁷ y participan en el control del sistema inmune.⁸ En mujeres posmenopáusicas, el desarrollo de obesidad visceral y RI representan un alto riesgo de DT2. También, en mujeres posmenopáusicas diabéticas se ha reportado que el uso de estrógenos puede estar asociado con un aumento de apoA, así como con una disminución de glucosa en ayunas y colesterol total en este grupo de mujeres.⁹

Se han realizado estudios en modelos de ratones *knockout* para el gen del RE-alfa (RE α KO), donde se ha demostrado el papel de los estrógenos y sus receptores en obesidad y tolerancia a la glucosa.¹⁰ Así, un estudio realizado en ratones carentes del RE-alfa, pero no en ratones carentes del RE-beta, se produce un gran aumento en el tejido adiposo blanco, tanto en ratones hembra y macho, acompañado por RI e intolerancia a la glucosa, el incremento de tejido adiposo parece ser resultado de una disminución en el gasto energético.¹¹

Origen de estrógenos en circulación en hombres y mujeres

En mujeres en edad reproductiva, el E2 es el principal estrógeno en circulación producido por los ova-

rios después de la aromatización de androstenediona a estrona (E1), seguido por la conversión de E1 a E2.³ En mujeres con un ciclo menstrual normal el E2 generalmente actúa sobre órganos distantes. Por otro lado, en hombres se observan de manera natural valores bajos en circulación. El E2 es sintetizado en sitios extragonadales como son mama, cerebro, hueso y tejido adiposo, donde actúan localmente como un factor paracrino e intracrino.¹² Los estrógenos, para llevar a cabo su función, actúan con sus receptores, de los cuales se ha reportado al menos tres RE, dos factores de transcripción activados por ligando, el RE-alfa y RE-beta,^{12,13} presentándose una homología de 95 % de aminoácidos idénticos entre estos (figura 1), y un receptor acoplado a proteína G (GPRE), conocido como GPR30. Este último actúa de manera independiente de los receptores alfa y beta, pero influye en la activación del factor de crecimiento epidermal (EGF), pudiendo así participar en la biología del cáncer.⁴ Otro receptor descrito pero no totalmente definido es el RE-X, del cual existen evidencias de su existencia en el de cerebro.⁷

Receptores de estrógeno y estructura del RE-alfa

Los RE pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares (RN), los cuales son factores de transcripción que regulan la expresión génica de manera dependiente de su unión al ligando y en respuesta específica a señales fisiológicas y patológicas.^{13,14}

El RE-alfa y RE-beta son codificados por diferentes genes localizados en los cromosomas 6q25.1 y 14q23-24.1, respectivamente, y su expresión varía dependiendo del tipo de tejido.¹⁵ El RE-alfa es expresado predominantemente en órganos del sistema reproductor (útero, mama y ovario), sin embargo también existen reportes de su expresión en hígado y el SNC; en tanto el RE-beta se expresa mayoritariamente en otros tejidos como hueso, endotelio, pulmones, tracto urogenital, ovario, SNC y próstata.¹⁶

El RE-alfa está formado por 595 aminoácidos, compuesto por 6 dominios designados de la A a la F.¹⁷ El dominio N-terminal (región A-B) tiene una función de activación transcripcional independiente del ligando (TAF-1) participa tanto en interacciones intra e inter moleculares, así como en la transcripción de genes. Los dominios de unión al DNA (DBD o región C) contienen dos dedos de zinc que son altamente conservados en todos los receptores a hormonas esteroideas.¹⁸ El dominio bisagra (región D) tiene un papel importante en la dimerización de estos receptores y en la unión de proteínas de choque térmico (Hsp). Por su parte, el dominio de unión a hormonas (HBD, regiones E/F y C-terminal), tiene la función de activación

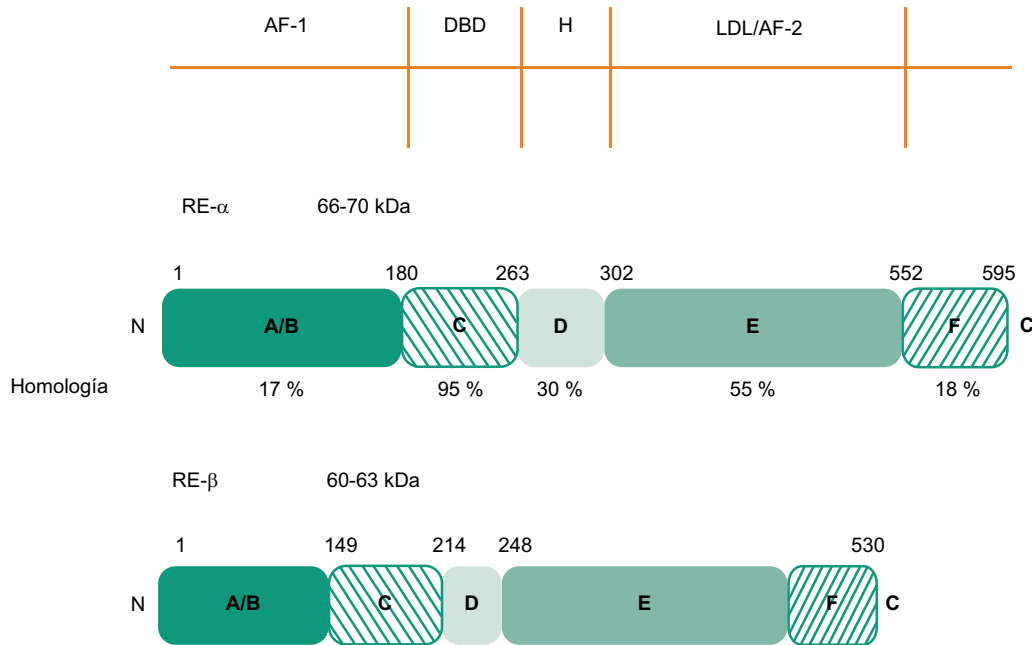
Modificado de Huang *et al.*, 2010

Figura 1 Organización de los dominios del RE-alfa y RE-beta. Los RE consisten de la región N-terminal involucrada en la transactivación (dominios A/B AF-1), el dominio de unión al DNA (DBD, dominio C) la región C-terminal que contiene el dominio de unión al ligando (DBL, dominio E/F, AF-2) y la función de transactivación-2 (AF-2). En porcentajes se indica la homología entre el RE-alfa y RE-beta^{22,23}

transcripcional dependiente de hormonas (TAF-2).¹⁹ El dominio F es una región variable que incluye la secuencia para la hélice 12 de la molécula, la cual es probablemente importante para la diferencia en la respuesta de los REs al E2 y a los moduladores selectivos para los receptores a estrógenos (SERMs).^{7,19-21}

Los RE contienen dos regiones llamadas funciones de activación (AFs) que son importantes para la actividad transcripcional dependiente del ligando.²² Las regiones AF-1 y AF-2, interaccionan con coactivadores transcripcionales.¹⁹ El AF-1, podría ser activado de forma independiente del ligando, dependiendo del estado de fosforilación del RE, en particular de los residuos ser118 en la región AF-1 del RE-alfa, así como de los residuos ser106 y ser124 en la región AF-1 del RE-beta, estos son sitios de fosforilación esenciales para la activación independiente del ligando de los RE a través de la cascada de señalización de la proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK).²³

Mecanismo de acción de los RE

El mecanismo independiente del ligando en la acción del RE está definido como un miembro de la superfa-

milia de los RN de clase I, de los cuales, los RE-alfa y RE-beta son miembros. El mecanismo genómico clásico de acción del RE ocurre normalmente en horas, resultando en la activación o represión de los genes blanco. En la vía de señalización clásica, la unión del ligando al RE provoca un cambio conformacional y la disociación de las Hsp, promoviendo la homodimerización y la unión con una alta afinidad a los elementos de respuesta a estrógenos (ERE), los cuales son secuencias palindrómicas en un promotor de un gen (figura 2).^{17,24}

Después de la unión con el ligando los RE, actúan sobre los ERE, estos RE interactúan con cofactores (coactivadores o correpresores) para regular la expresión génica,¹⁶ y dependiendo de los corre reguladores presentes en la célula, el complejo estrógeno-RE puede tener diversos efectos.²⁵ El reclutamiento de corre reguladores depende de la unión del ligando probablemente atribuible a las diferentes conformaciones con los diferentes ligandos, por ejemplo el tamoxifeno es un agonista en el endometrio debido a que recluta coactivadores, pero es un antagonista en mama debido a que recluta correpresores.^{26,27}

Los RE también pueden actuar de forma independiente del ligando para alterar la transcripción

de genes, pueden ser fosforilados directamente permitiendo la unión a ERE o la unión al DNA indirectamente vía factores de transcripción, y así modular la transcripción en ausencia de la unión al ligando (Figura 2). Así, se ha reportado que la activación del EGF requiere del RE y este factor de crecimiento puede estimular la proliferación.²⁸ Por otro lado la fosforilación en sitios específico de serina como ser104 y ser106 son importantes para la activación de la transcripción independiente del ligando.²⁹⁻³¹ También, se ha demostrado que la activación de la vía de las cinasas dependiente de cAMP o MAPK son activadas por la fosforilación en el RE-alfa, y se ha reportado que el RE-alfa puede ser fosforilado en tirosina 537.^{32,33}

Un componente importante de las acciones del RE relacionados al metabolismo energético son los RE extranucleares, que modulan directamente la expresión de genes o que actúan indirectamente con eventos nucleares.³⁴ El E2 puede activar directamente vías de señalización rápidas produciéndose efectos en minutos o segundos vía RE asociados a membrana.³⁵ Los RE-alfa y RE-beta están localizados en caveolas donde se asocian con otras moléculas como proteínas G, receptores a factores de crecimiento, tirosina cinasas (Src) y receptores acoplados a proteínas G, facilitando la interacción y la rápida señalización.³⁶ Los estrógenos también se unen a receptores acoplados a proteínas G, la GPR30 puede activar una vía de seña-

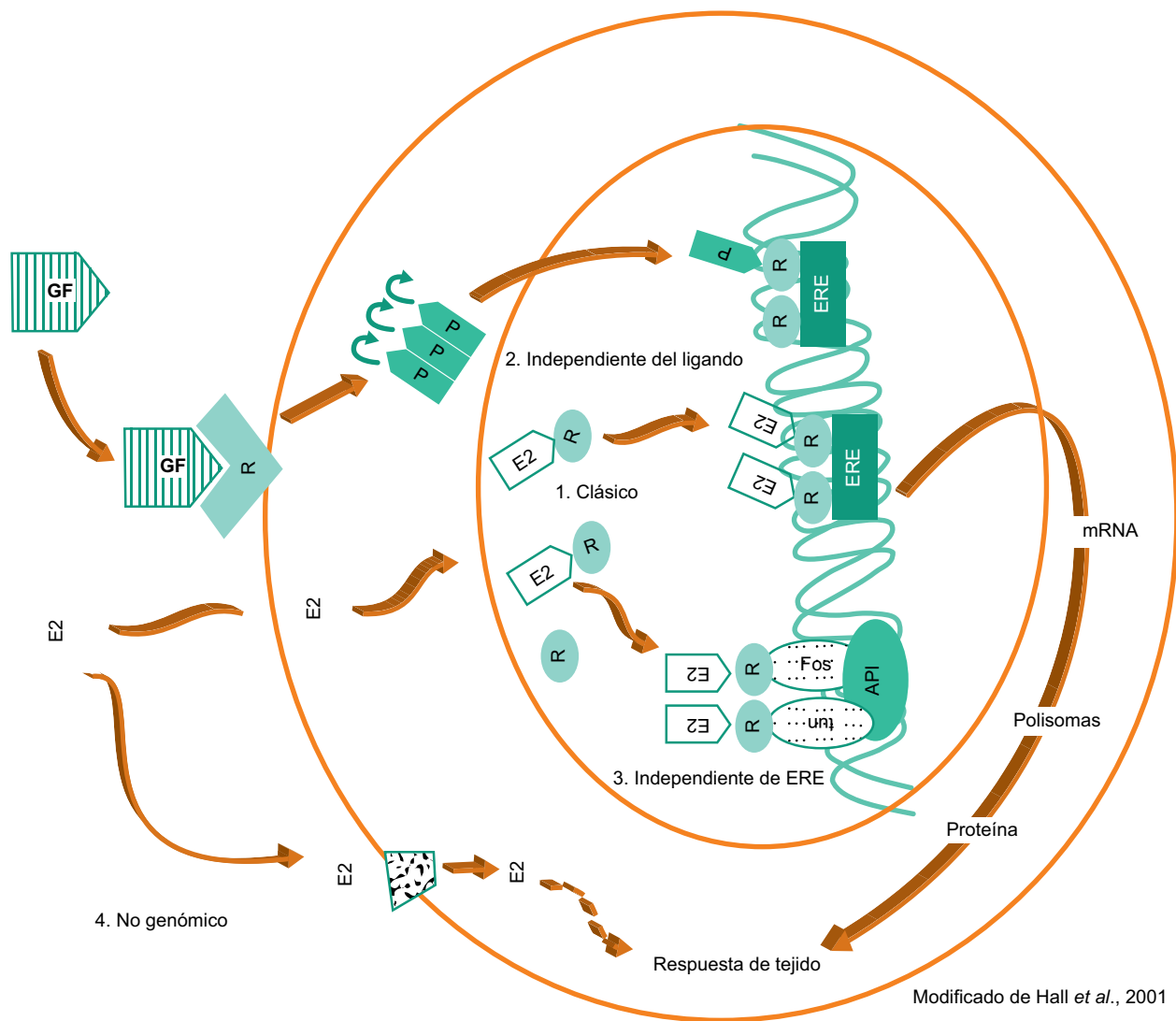


Figura 2 Múltiples mecanismos de señalización del RE y E2. 1) dependiente de ligando, el complejo RE-E2 se une a sus ERE en los promotores de genes blanco. 2) ligando independiente, factores de crecimiento o monofosfato de adenosina activan una vía cinasa intracelular. 3) independiente de ERE, el complejo RE-E2 altera la transcripción de genes que contienen ERE alternativos como AP-1, a través de la asociación con otros factores de transcripción unidos al DNA (Fos/Jun). 4) señalización no genómica el E2 activa a sitios de unión asociados a la membrana, posiblemente a forma de RE vinculados a las vías de transducción de señal intracelular que genera una respuesta rápida en tejido³⁹

lización rápida por cinasas como, PI3K, MAPK y la movilización de calcio intracelular.^{37,38}

Papel de los estrógenos en la regulación del peso corporal y resistencia a la insulina

En las mujeres, los estrógenos favorecen el depósito de grasa en la zona del glúteo, después de la menopausia la distribución de la grasa en las mujeres cambia a un fenotipo muy similar al de los hombres.^{39,40} Parte de las funciones de los estrógenos es regular la composición corporal, el balance energético, regular la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad a la insulina en mujeres y hombres (cuadro I).⁴¹ El peso corporal se incrementa con varias condiciones asociadas a la deficiencia estrogénica como son ovariectomía, síndrome de ovario poliquístico o la falta de funcionalidad de la aromataza por alteraciones en su gen, y todos pueden ser corregidos por tratamiento con E2.⁴²⁻⁴⁴

En los hombres, la disminución de testosterona contribuye al desarrollo del SM, asimismo, existe una relación entre la testosterona y la cantidad de tejido adiposo visceral y SM.⁴⁵ Se ha demostrado que la aromatización de la testosterona en E2 es importante para la homeostasis de la energía en hombres, sugiriéndose que la testosterona actúa como prohormona, proporcionando E2 para la homeostasis de la energía. Además, ratones machos castrados y tratados, ya sea con testosterona o E2, permanecen delgados; mientras que los tratados con puro andrógeno 5-alfa-dihidrotestosterona (DHT) (que no puede ser aromatizado por E2) desarrollan obesidad.⁴⁶

La regulación central del balance de la energía está mediada por una compleja vía de señalización en el SNC, integrando múltiples señales endocrinas de la periferia. Los neurocircuitos hipotalámicos son esenciales para la regulación del balance de la energía, involucrando al núcleo arqueado (NA), ventromedial

(NVM), dorsomedial (NDM), paraventricular (NPV) y la región hipotalámica lateral.⁴⁷

Tanto el RE-alfa como el RE-beta son expresados en el núcleo hipotalámico, se ha observado que el RE-alfa es la isoforma principal que participa en el control del peso corporal por los estrógenos.⁴⁸ Una delección dirigida contra el RE-alfa en ratones da como resultado un fenotipo obeso con un incremento en la acumulación de grasa, pero con ausencia de marcadas diferencias entre ratones wild type (WT) y *knockout*.¹¹ También, el RE-alfa se expresa en el tallo cerebral, incluyendo el núcleo del tracto solitario (NTS), medial dorsal vago.⁴⁹ Se ha demostrado que el reemplazo por E2 en ratones WT suprime el consumo de alimento, la saciedad inducida por la colecistocinina (CCK) y se ve acompañada por un incremento en la actividad del NTS. La CCK es sintetizada y liberada de células de la parte superior del intestino y actúan con el receptor CCK-A abdominal, las CCK participan en procesos digestivos como, retardar el proceso de vaciado y la movilidad intestinal.⁵⁰ El E2 incrementa la potencia de la CCK por un incremento en la sensibilidad del receptor CCK-A, pero no incrementa la secreción de CCK o el número de receptores.^{51,52}

Se ha demostrado que la ausencia del RE-alfa produce una hiperplasia e hipertrofia del adipocito en tejido adiposo blanco pero no en tejido adiposo marrón y es acompañada por una RI e intolerancia a la glucosa.^{53,54} Por otro lado, animales y humanos que carecen de la síntesis de estrógenos endógenos, muestran RI que puede ser tratada con suplementación por estrógenos.⁵⁵ De manera particular, los estrógenos incrementan la actividad de la insulina hepática por la disminución de la gluconeogénesis, la glucólisis y revirtiendo aspectos de la RI, incrementando la liberación de insulina de los islotes de Langerhans pancreáticos.^{56,57} Los estrógenos previenen la apoptosis de células beta, reducen la señalización proinflamatoria y mejoran la acción de la insulina.⁵⁸ Tal como lo demostró Vogel *et al.*, en un estudio hecho en ratones

Cuadro I Participación de los estrógenos y sus receptores en funciones metabólicas

Acción de los estrógenos	Referencias
Regulación de la acumulación de grasa abdominal	Zhu <i>et al.</i> ⁵⁷
Regulación del tejido adiposo	Okura <i>et al.</i> ⁶⁹
Mejora la sensibilidad a la insulina	Bryzgalova <i>et al.</i> ⁸¹
Participa en la homeostasis de la glucosa	Bryzgalova <i>et al.</i> ⁸¹
Mejora la función de las células beta	Bryzgalova <i>et al.</i> ⁸¹
Regulación del peso corporal	Okura <i>et al.</i> ⁶⁹
Modulación de la inflamación	Simpson <i>et al.</i> ¹²
Participa en la vía de señalización de la insulina y la translocación de GLUT4	Barros y Gustafsson. ⁷⁵

GLUT4 = Transportador de glucosa 4

obesos en Nueva Zelanda (NZO), donde mostraron que los estrógenos protegen contra la pérdida de las células beta y obesidad asociada a DT2, debido a la reducción de la RI y una posible disminución de la sensibilidad de las células beta a la glucolipototoxicidad.⁵⁹ Se ha encontrado menor cantidad de estrógenos endógenos con una mayor cantidad de tejido adiposo visceral en hombres, que pueden estar relacionados con una mayor RI en comparación con mujeres sin menopausia lo que podría contribuir a las diferencias de género observadas en enfermedad cardiovascular (ECV).^{42,60}

RE-alfa y distribución del tejido adiposo

La excesiva acumulación del tejido adiposo en la región central del cuerpo se ha relacionado con un incremento en el riesgo de mortalidad por alteraciones metabólicas como la DT2, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y aterosclerosis.⁶¹ Los estrógenos son producidos en los adipocitos vía aromatización de precursores androgénicos; en hombres con obesidad mórbida se ha observado un incremento en la concentración sanguínea de estrógenos y una disminución de testosterona, sin embargo en las mujeres con obesidad no se observan estos incrementos.^{62,63}

El tejido adiposo subcutáneo e intraabdominal expresan RE-alfa y RE-beta, siendo el RE-alfa predominantemente expresado en el tejido adiposo intraabdominal.^{64,65} En ratones hembras y machos que son *knockout* para el RE-alfa (RE α KO) desarrollan obesidad central con incremento en el peso corporal, en el tejido adiposo blanco, en el tamaño y número de adipocito, así como una disminución en el gasto de energía.^{11,66} Por otra parte los depósitos inguinales también se incrementan en ratones RE β KO; esto sugiere que la eliminación del RE-alfa puede no solo focalizarse a depósitos intraabdominales.⁶⁷ Así, la reducción en la expresión y daño en la función del RE-alfa se han relacionado con un incremento en la prevalencia de diversos factores del SM tanto en humanos y roedores, machos y hembras.^{68,69} También, se han reportado polimorfismos en el gen del RE-alfa que están asociados con una adiposidad anormal.^{15,69,70}

Los animales *knockout* al RE-alfa muestran un incremento en los niveles de colesterol sérico,⁷¹ indicando un papel fisiológico importante del RE-alfa en el efecto de los estrógenos en el control del peso corporal. La expresión del gen del RE-alfa en tejido adiposo y en adipocitos está reducida en mujeres premenopáusicas obesas.¹⁵ Sin embargo, varios polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en el RE-alfa se han asociado con un fenotipo obeso en hombres y mujeres.^{69,72}

RE-alfa en la homeostasis de la glucosa y sensibilidad a la insulina

Los niveles circulantes de glucosa están regulados por las hormonas insulina y glucagón principalmente. En respuesta a niveles altos de glucosa se libera proinsulina de las células beta del páncreas, compuesta por las cadenas A, B y C, que por acción de endopeptidasas es convertida a insulina y péptido C.⁷³ La insulina estimula el gasto y almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno en el músculo esquelético, tejido adiposo y en el hígado. Dos vías principales de transducción son activadas por acción de la insulina: la vía de la PI3K y la vía de las MAPK.⁷⁴ Ambas vías regulan la mayoría de las acciones de la insulina asociadas a la regulación del metabolismo energético, de la expresión génica y de efectos mitogénicos, la vía de la PI3K es el principal mecanismo por el que la insulina ejerce sus funciones en el metabolismo de la glucosa y de lípidos.⁷⁵ Cuando la insulina se une a su receptor se activa una cascada de señalización que involucra a varias proteínas entre ellas el IRS, PI3K, Akt y AMPK, que finalmente resulta en la translocación a la membrana plasmática de los GLUT4, permitiendo la entrada de la glucosa a la célula.⁷³

La intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia fue observada en hombres que carecen del RE-alfa. Una función metabólica del RE-alfa, sustentada en estudios con animales, es su participación en la homeostasis de la glucosa a través del RE-alfa y RE-beta.¹¹ Por otro lado, mujeres premenopáusicas son más sensibles a la insulina con una mejor tolerancia a la glucosa y son más resistentes al desarrollo de la RI en comparación con hombres, asimismo muestran un incremento en la expresión de GLUT4.⁷⁶ Se ha demostrado, que el RE-alfa está involucrado en la regulación del metabolismo de la glucosa en varios tejidos incluyendo hígado, músculo esquelético, tejido adiposo, células beta del páncreas y el SNC.⁶⁹

Los estrógenos también regulan la función de las células beta del páncreas a través de un mecanismo dependiente del RE-alfa.⁵⁶ La liberación de insulina dependiente de estrógenos en cultivo de islotes pancreáticos se encontró reducida en ratones deficientes de RE-alfa en comparación con los islotes derivados de ratones deficientes de RE-beta. Se ha encontrado que los dos subtipos de RE tienen efectos opuestos en el músculo, el RE-alfa induce y el RE-beta inhibe la expresión de GLUT4.⁷⁴

Acción del RE-alfa en la regulación del metabolismo de la glucosa en músculo

El mecanismo molecular por el cual el E2 regula el metabolismo en el músculo aún se desconoce, sin

embargo existen datos que sugieren que en rangos fisiológicos, el E2 es benéfico para la sensibilidad a la insulina, mientras que un hipo o hiperestrogenismo está relacionado con RI.⁷⁷

El complejo RE-E2, modula el procesamiento de la glucosa a través de sus acciones en varias proteínas de la vía de señalización de la insulina y en la expresión y translocación de GLUT4. En estudios en ratas se observó que el E2 incrementa en la fosforilación de AMPK, Akt y en su sustrato TBC1D1/4 en músculo.⁷⁸ En un estudio en ratas, el tratamiento con E2 mejora la homeostasis de la glucosa, principalmente a través de su capacidad para incrementar en la membrana de células del músculo el contenido de GLUT4.⁷⁹ Por otro lado, Alexanderson en el 2009 reporta que en ratas hembras jóvenes una sola dosis del E2 durante el período postnatal da como resultado un incremento en la regulación de genes involucrados en el metabolismo de la glucosa, oxidación de lípidos, receptor activado de la proliferación de peroxisomas delta (PPAR δ) y la proteína desacoplante 3 (Ucp3) en músculo.⁸⁰ Mientras que para ratones RE-beta^{-/-} la tolerancia a la glucosa y la RI son normales, o incluso mejores que en ratones WT, los ratones RE-alfa^{-/-} son intolerantes a la glucosa y resistentes a la insulina.^{11,81} Cuando ratones machos ArKO deficientes en E2 son tratados con diarilpropionitrilo (DPN), un agonista selectivo para el RE-beta, hay un incremento en la expresión de GLUT4 en músculo.⁸² Esto sugiere que el RE-beta tiene un papel supresor de GLUT4. Caso contrario con la ausencia del RE-alfa ya que con esto se presenta una reducción en la captación de glucosa en el músculo. Estos datos sugieren que el RE-beta podría tener un efecto diabetogénico.⁸¹

Por otro lado, al tratar con un agonista selectivo para el RE-alfa, Propil pirazol triol PPT, incrementa la translocación de GLUT4 a la membrana de la célula en mioblastos L6 y cuando es silenciado el RE-alfa hay una disminución en el traslado. En ratas ovariectomizadas tratadas con PPT, se incrementa la captación de glucosa y la expresión de GLUT4 en el músculo esquelético.⁸²

Conclusiones

En esta revisión nos enfocamos a describir las funciones del RE-alfa y RE-beta en las vías metabólicas compuestas por tejidos involucrados en el metabolismo de la glucosa y lípidos. Es claro que los RE participan en numerosos mecanismos complejos, sin embargo, estos mecanismos no se conocen con exactitud, más bien se consideran en un contexto como un sistema completo.

Cada órgano tiene un papel importante en el metabolismo y estos tejidos son dependientes uno del otro para la regulación de la homeostasis del cuerpo. Por lo tanto es razonable pensar que la homeostasis depende del equilibrio entre el RE-alfa y RE-beta en las vías metabólicas. A los estrógenos y RE se les han relacionado con el balance energético y con el metabolismo de la glucosa, sin embargo, los mecanismos involucrados en sus acciones son aún desconocidos. Con relación a la obesidad, las investigaciones futuras deberían de centrarse en la identificación de sitios importantes del cerebro donde los RE regulan la homeostasis del peso corporal y las vías de señalización que son necesarias para la acción de los estrógenos.

Agradecimientos

Reconocimiento al apoyo otorgado por CONACYT con el número de convenio: I010/455/2013 C-677/2013 del Programa de Fortalecimiento Académico del Posgrado de Alta Calidad-CONACYT.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Sukhanova A, Poly S, Shemetov A, Bronstein I, Nabitiev I. Implications of protein structure instability: from physiological to pathological secondary structure. *Biopolymers*. 2012;97(8):577-88.
2. Yki-Jarvinen H, Sahlin K, Ren JM, Koivisto VA. Localization of rate-limiting defect for glucose disposal in skeletal muscle of insulin-resistant type I diabetic patients. *Diabetes*. 1990;39(2):157-67.
3. Thomas MP, Potter BV. The structural biology of oestrogen metabolism. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;137:27-49.
4. Prossnitz ER, Oprea TI, Sklar LA, Arterburn JB. The ins and outs of GPR30: a transmembrane estrogen receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008;109(3-5):350-3.
5. Frank GR. Role of estrogen and androgen in pubertal skeletal physiology. *Med Pediatr Oncol*. 2003;41(3):217-21.
6. Baker L, Meldrum KK, Wang M, Sankula R, Vanam R, Raiesdana A, et al. The role of estrogen in cardiovascular disease. *J Surg Res*. 2003;115(2):325-44.
7. Toran-Allerand CD. Minireview: A plethora of estrogen receptors in the brain: where will it end? *Endocrinology*. 2004;145(3):1069-74.
8. Kovacs EJ, Messingham KA, Gregory MS. Estrogen regulation of immune responses after injury. *Mol Cell Endocrinol*. 2002;193(1-2):129-35.
9. Crespo CJ, Smit E, Snelling A, Sempos CT, An-

- dersen RE. Hormone replacement therapy and its relationship to lipid and glucose metabolism in diabetic and nondiabetic postmenopausal women: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Diabetes Care*. 2002;25(10):1675-80.
10. Fisher CR, Graves KH, Parlow AF, Simpson ER. Characterization of mice deficient in aromatase (ArKO) because of targeted disruption of the *cyp19* gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(12): 6965-70.
 11. Heine PA, Taylor JA, Iwamoto GA, Lubahn DB, Cooke PS. Increased adipose tissue in male and female estrogen receptor-alpha knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(23):12729-34.
 12. Simpson ER, Misso M, Hewitt KN, Hill RA, Boon WC, Jones ME, et al. Estrogen--the good, the bad, and the unexpected. *Endocr Rev*. 2005;26(3):322-30.
 13. Aranda A, Pascual A. Nuclear hormone receptors and gene expression. *Physiol Rev*. 2001;81(3):1269-304.
 14. Krishnan V, Heath H, Bryant HU. Mechanism of action of estrogens and selective estrogen receptor modulators. *Vitam Horm*. 2000;60:123-47.
 15. Nilsson M, Dahlman I, Ryden M, Nordstrom EA, Gustafsson JA, Arner P, et al. Oestrogen receptor alpha gene expression levels are reduced in obese compared to normal weight females. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31(6):900-7.
 16. Noriega-Reyes MY, McCarron L. Correguladores del Receptor de Estrógenos y su Implicación en el Cáncer Mamario. *Cancerología*. 2008;3:29-40.
 17. Klinge CM. Estrogen receptor interaction with estrogen response elements. *Nucleic Acids Res*. 2001;29(14):2905-19.
 18. Claessens F, Gewirth DT. DNA recognition by nuclear receptors. *Essays Biochem*. 2004;40:59-72.
 19. Kumar R, Johnson BH, Thompson EB. Overview of the structural basis for transcription regulation by nuclear hormone receptors. *Essays Biochem*. 2004;40:27-39.
 20. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 1999;340(23):1801-11.
 21. Jiang M, Huhtaniemi I. Polymorphisms in androgen and estrogen receptor genes: effects on male aging. *Exp Gerontol*. 2004;39(11-12):1603-11.
 22. McEwan IJ. Sex, drugs and gene expression: signaling by members of the nuclear receptor superfamily. *Essays Biochem*. 2004;40:1-10.
 23. Orti E, Bodwell JE, Munck A. Phosphorylation of steroid hormone receptors. *Endocr Rev*. 1992;13(1): 105-28.
 24. Safe S, Kim K. Non-classical genomic estrogen receptor (ER)/specificity protein and ER/activating protein-1 signaling pathways. *J Mol Endocrinol*. 2008;41(5):263-75.
 25. Revankar CM, Cimino DF, Sklar LA, Arterburn JB, Prossnitz ER. A transmembrane intracellular estrogen receptor mediates rapid cell signaling. *Science*. 2005;307(5715):1625-30.
 26. Shang Y, Brown M. Molecular determinants for the tissue specificity of SERMs. *Science*. 2002;295(5564):2465-8.
 27. Deroo BJ, Korach KS. Estrogen receptors and human disease. *J Clin Invest*. 2006;116(3):561-70.
 28. Curtis SW, Washburn T, Sewall C, DiAugustine R, Lindzey J, Couse JF, et al. Physiological coupling of growth factor and steroid receptor signaling pathways: estrogen receptor knockout mice lack estrogen-like response to epidermal growth factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(22):12626-30.
 29. Le Goff P, Montano MM, Schodin DJ, Katzenellenbogen BS. Phosphorylation of the human estrogen receptor. Identification of hormone-regulated sites and examination of their influence on transcriptional activity. *J Biol Chem*. 1994;269(6):4458-66.
 30. Thomas RS, Sarwar N, Phoenix F, Coombes RC, Ali S. Phosphorylation at serines 104 and 106 by Erk1/2 MAPK is important for estrogen receptor-alpha activity. *J Mol Endocrinol*. 2008;40(4):173-84.
 31. Lannigan DA. Estrogen receptor phosphorylation. *Steroids*. 2003;68(1):1-9.
 32. Arnold SF, Melamed M, Vorojeikina DP, Notides AC, Sasson S. Estradiol-binding mechanism and binding capacity of the human estrogen receptor is regulated by tyrosine phosphorylation. *Mol Endocrinol*. 1997;11(1):48-53.
 33. Arnold SF, Vorojeikina DP, Notides AC. Phosphorylation of tyrosine 537 on the human estrogen receptor is required for binding to an estrogen response element. *J Biol Chem*. 1995;270(50):30205-12.
 34. Yang SH, Sarkar SN, Liu R, Perez EJ, Wang X, Wen Y, et al. Estrogen receptor beta as a mitochondrial vulnerability factor. *J Biol Chem*. 2009;284(14):9540-8.
 35. Nuedling S, Kahlert S, Loebbert K, Doevendans PA, Meyer R, Vetter H, et al. 17 Beta-estradiol stimulates expression of endothelial and inducible NO synthase in rat myocardium in-vitro and in-vivo. *Cardiovasc Res*. 1999;43(3):666-74.
 36. Hammes SR, Levin ER. Extranuclear steroid receptors: nature and actions. *Endocr Rev*. 2007;28(7): 726-41.
 37. Simoncini T, Hafezi-Moghadam A, Brazil DP, Ley K, Chin WW, Liao JK. Interaction of oestrogen receptor with the regulatory subunit of phosphatidylinositol-3-OH kinase. *Nature*. 2000;407(6803):538-41.
 38. Xing D, Nozell S, Chen YF, Hage F, Oparil S. Estrogen and mechanisms of vascular protection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(3):289-95.
 39. Bjorntorp P. Abdominal fat distribution and the metabolic syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;20 Suppl 8:S26-8.
 40. Bouchard C, Despres JP, Mauriege P. Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution. *Endocr Rev*. 1993;14(1):72-93.
 41. Guthrie JR, Dennerstein L, Taffe JR, Lehert P, Burger HG. The menopausal transition: a 9-year prospective population-based study. The Melbourne Women's Midlife Health Project. *Climacteric*. 2004; 7(4):375-89.
 42. Geer EB, Shen W. Gender differences in insulin resistance, body composition, and energy balance. *Gend Med*. 2009;6 Suppl 1:60-75.
 43. Pedersen SB, Borglum JD, Moller-Pedersen T, Richelsen B. Effects of in vivo estrogen treatment

- on adipose tissue metabolism and nuclear estrogen receptor binding in isolated rat adipocytes. *Mol Cell Endocrinol.* 1992;85(1-2):13-9.
44. Shi H, Clegg DJ. Sex differences in the regulation of body weight. *Physiol Behav.* 2009;97(2):199-204.
 45. Khaw KT, Barrett-Connor E. Lower endogenous androgens predict central adiposity in men. *Ann Epidemiol.* 1992;2(5):675-82.
 46. Moverare-Skrtic S, Venken K, Andersson N, Lindberg MK, Svensson J, Swanson C, et al. Dihydrotestosterone treatment results in obesity and altered lipid metabolism in orchidectomized mice. *Obesity (Silver Spring).* 2006;14(4):662-72.
 47. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature.* 2006;443(7109):289-95.
 48. Mitra SW, Hoskin E, Yudkovitz J, Pear L, Wilkinson HA, Hayashi S, et al. Immunolocalization of estrogen receptor beta in the mouse brain: comparison with estrogen receptor alpha. *Endocrinology.* 2003;144(5):2055-67.
 49. Schlenker EH, Hansen SN. Sex-specific densities of estrogen receptors alpha and beta in the subnuclei of the nucleus tractus solitarius, hypoglossal nucleus and dorsal vagal motor nucleus weanling rats. *Brain Res.* 2006;1123(1):89-100.
 50. Moran TH. Gut peptides in the control of food intake. *Int J Obes (Lond).* 2009;33 Suppl 1:S7-10.
 51. Butera PC, Bradway DM, Cataldo NJ. Modulation of the satiety effect of cholecystokinin by estradiol. *Physiol Behav.* 1993;53(6):1235-8.
 52. Mauvais-Jarvis F, Clegg DJ, Hevener AL. The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis. *Endocr Rev.* 2013;34(3):309-38.
 53. Cooke PS, Heine PA, Taylor JA, Lubahn DB. The role of estrogen and estrogen receptor-alpha in male adipose tissue. *Mol Cell Endocrinol.* 2001;178(1-2):147-54.
 54. Ropero AB, Alonso-Magdalena P, Quesada I, Nadal A. The role of estrogen receptors in the control of energy and glucose homeostasis. *Steroids.* 2008;73(9-10):874-9.
 55. Bailey CJ, Ahmed-Sorour H. Role of ovarian hormones in the long-term control of glucose homeostasis. Effects of insulin secretion. *Diabetologia.* 1980;19(5):475-81.
 56. Alonso-Magdalena P, Ropero AB, Carrera MP, Cederoth CR, Baquie M, Gauthier BR, et al. Pancreatic insulin content regulation by the estrogen receptor ER alpha. *PLoS One.* 2008;3(4):e2069.
 57. Zhu L, Brown WC, Cai Q, Krust A, Chambon P, McGuinness OP, et al. Estrogen treatment after ovariectomy protects against fatty liver and may improve pathway-selective insulin resistance. *Diabetes.* 2013;62(2):424-34.
 58. Le May C, Chu K, Hu M, Ortega CS, Simpson ER, Korach KS, et al. Estrogens protect pancreatic beta-cells from apoptosis and prevent insulin-deficient diabetes mellitus in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(24):9232-7.
 59. Vogel H, Mirhashemi F, Liehl B, Taugner F, Kluth O, Kluge R, et al. Estrogen deficiency aggravates insulin resistance and induces beta-cell loss and diabetes in female New Zealand obese mice. *Horm Metab Res.* 2013;45(6):430-5.
 60. Meyer MR, Haas E, Prossnitz ER, Barton M. Non-genomic regulation of vascular cell function and growth by estrogen. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;308(1-2):9-16.
 61. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2000;21(6):697-738.
 62. Schneider G, Kirschner MA, Berkowitz R, Ertel NH. Increased estrogen production in obese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;48(4):633-8.
 63. Tchernof A, Després J-P, Dupont A, Bélanger A, Nadeau A, Prud'homme D, et al. Relation of Steroid Hormones to Glucose Tolerance and Plasma Insulin Levels in Men: Importance of visceral adipose tissue. *Diabetes Care.* 1995;18(3):292-9.
 64. Mizutani T, Nishikawa Y, Adachi H, Enomoto T, Ikegami H, Kurachi H, et al. Identification of estrogen receptor in human adipose tissue and adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(4):950-4.
 65. Price TM, O'Brien SN. Determination of estrogen receptor messenger ribonucleic acid (mRNA) and cytochrome P450 aromatase mRNA levels in adipocytes and adipose stromal cells by competitive polymerase chain reaction amplification. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77(4):1041-5.
 66. Dieudonne MN, Leneuve MC, Giudicelli Y, Pecquery R. Evidence for functional estrogen receptors alpha and beta in human adipose cells: regional specificities and regulation by estrogens. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2004;286(3):C655-61.
 67. Ogawa S, Chan J, Chester AE, Gustafsson JA, Korach KS, Pfaff DW. Survival of reproductive behaviors in estrogen receptor beta gene-deficient (betaERKO) male and female mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(22):12887-92.
 68. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med.* 1994;331(16):1056-61.
 69. Okura T, Koda M, Ando F, Niino N, Ohta S, Shimokata H. Association of polymorphisms in the estrogen receptor alpha gene with body fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27(9):1020-7.
 70. Casazza K, Page GP, Fernandez JR. The association between the rs2234693 and rs9340799 estrogen receptor alpha gene polymorphisms and risk factors for cardiovascular disease: a review. *Biol Res Nurs.* 2010;12(1):84-97.
 71. Ribas V, Nguyen MT, Henstridge DC, Nguyen AK, Beaven SW, Watt MJ, et al. Impaired oxidative metabolism and inflammation are associated with insulin resistance in ERalpha-deficient mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;298(2):E304-19.
 72. Deng HW, Li J, Li JL, Dowd R, Davies KM, Johnson M, et al. Association of estrogen receptor-alpha genotypes with body mass index in normal healthy postmenopausal Caucasian women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(8):2748-51.
 73. Bjornholm M, Zierath JR. Insulin signal transduction in human skeletal muscle: identifying the defects in

- Type II diabetes. *Biochem Soc Trans.* 2005;33(Pt 2): 354-7.
74. Barros RP, Gabbi C, Morani A, Warner M, Gustafsson JA. Participation of ER-alpha and ER-beta in glucose homeostasis in skeletal muscle and white adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;297(1):E124-33.
75. Barros RP, Gustafsson JA. Estrogen receptors and the metabolic network. *Cell Metab.* 2011;14(3): 289-99.
76. Zhou L, Chen H, Xu P, Cong LN, Sciacchitano S, Li Y, et al. Action of insulin receptor substrate-3 (IRS-3) and IRS-4 to stimulate translocation of GLUT4 in rat adipose cells. *Mol Endocrinol.* 1999;13(3):505-14.
77. Livingstone C, Collison M. Sex steroids and insulin resistance. *Clin Sci (Lond).* 2002;102(2):151-66.
78. Rogers NH, Witczak CA, Hirshman MF, Goodyear LJ, Greenberg AS. Estradiol stimulates Akt, AMP-activated protein kinase (AMPK) and TBC1D1/4, but not glucose uptake in rat soleus. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;382(4):646-50.
79. Moreno M, Ordonez P, Alonso A, Diaz F, Tolivia J, Gonzalez C. Chronic 17beta-estradiol treatment improves skeletal muscle insulin signaling pathway components in insulin resistance associated with aging. *Age (Dordr).* 2010;32(1):1-13.
80. Alexanderson C, Eriksson E, Stener-Victorin E, Lonn M, Holmang A. Early postnatal oestradiol exposure causes insulin resistance and signs of inflammation in circulation and skeletal muscle. *J Endocrinol.* 2009;201(1):49-58.
81. Bryzgalova G, Gao H, Ahren B, Zierath JR, Galuska D, Steiler TL, et al. Evidence that oestrogen receptor-alpha plays an important role in the regulation of glucose homeostasis in mice: insulin sensitivity in the liver. *Diabetologia.* 2006;49(3):588-97.
82. Barros RP, Machado UF, Warner M, Gustafsson JA. Muscle GLUT4 regulation by estrogen receptors ER-beta and ERalpha. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103(5):1605-8.