



Artículo de revisión

Rol de las hormonas ováricas en la obesidad*

Fernando Manuel Escobar**

* Adaptación de la Conferencia dictada en el Primer Curso Hispanoamericano para el Estudio de la Obesidad, auspiciado por ASCOM, presidido por el Dr. Rafael Gómez Cuevas y realizado en la ciudad de Bogotá del 12 al 15 de julio de 1998.

** Médico Endocrinólogo Universitario. Recertificado como Especialista en Endocrinología con nivel de 1ª Categoría por la Sociedad Argentina de Endocrinología (SAEM) por 5 años, diciembre 1997. Docente Adscrito en Medicina Interna Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Especialista en Medicina Nuclear. Secretario de la Asociación Argentina de Obesidad y Trastornos Alimentarios (SAOTA).

Correspondencia:
E-mail:fescobarintramed.net.ar

Fecha de recepción: Junio-1999
Fecha de aceptación: Noviembre-1999

Resumen

Las hormonas esteroideas son estructuras lipídicas derivadas del ciclopentanoperhidrofenantreno. Son sintetizadas por la transformación del colesterol en hormonas esteroideas, esto se obtiene porque la estructura química es modificada en el citoplasma y núcleo por muchas reacciones enzimáticas con cofactores importantes como el citocromo P-450.

El mecanismo de acción es mediado por receptores que están incluidos en la super familia de características similares, la cual incluye también estrógenos, andrógenos, progesterona, glucocorticoides, aldosterona, ácido retinoico, triyodotironina, C-erb, etcétera.

Estos receptores son factores de transcripción, que son activados por un ligando específico. Cuando esto ocurre, el complejo hormona-receptor activa la síntesis de proteínas en una forma muy compleja, con muchas regulaciones.

El tejido adiposo no tiene las enzimas necesarias para la síntesis de hormonas esteroideas, aunque puede transformar androstenodiona en testosterona, estrona en estradiol o cortisol en cortisona. Este intercambio en conjunto con la diferente expresión de los receptores y enzimas en tejido adiposo visceral y periférico, pueden ayudarnos a entender la diferente distribución del tejido adiposo en hombres y mujeres (androide y ginecoide) en personas normales y obesas.

La regulación del depósito de triglicéridos en el tejido adiposo depende de tres mecanismos: la lipoprotein-lipasa (LPL), el sistema beta adrenérgico y el sistema alfa-2-adrenérgico.

Los glucocorticoides incrementan la actividad glúteo-femoral de la LPL. La progesterona tiene una acción competitiva sobre los receptores de glucocorticoides en el tejido adiposo visceral, dificultando el depósito de grasa en este lugar y esto pudiera explicar porqué los hombres tienen mayor grasa central que la mujer fértil. Lo opuesto ocurre cuando alcanzan la menopausia.

En humanos los receptores de esteroideos sexuales son en poco número en el tejido adiposo glúteo-femoral, por lo que una explicación probable para la acción de los esteroideos sexuales es que ellos pudieran interactuar con los receptores de glucocorticoides y quizá también a través de mecanismos no genómicos.

Palabras clave: Obesidad, tejido adiposo, hormonas ováricas.

Abstract

The steroid hormones are lipid structures derived from cyclopentanoperhidrofenantrene. They are synthesized by the transformation of cholesterol in steroid hormones, this is obtained because the chemical structure is modified in the cytoplasm and nucleus by many enzymatic reaction, with important cofactors, like Cithochrome P-450.

The mechanism of action is mediated by receptors that are included in a superfamily of similar characteristics, which also includes estrogens, androgens, progesterone, glucocorticoids, aldosterone, retinoid acid, triiodothyronine, C-erb, etc.

These receptors are transcription factors, who are activated by specific ligand.

When this occurs, the complex hormone-receptor activates the synthesis of proteins in a very complex form, with a lot of regulations.

The adipose tissue does not have the enzymes necessary for the synthesis of steroid hormones, although it could transform androstenedione into testosterone, estrone into estradiol or cortisol into cortisone.

This interchange plus the different expression of the receptors and enzymes in visceral and peripheral adipose tissue, could help us to understand the different distribution of adipose tissue in men and women (android and gynoid) in normal and obese people.

The regulation of the triglycerid deposit in adipose tissue depends on three mechanisms: the lipoprotein-lipase (LPL), the beta-adrenergic system and the alpha-2-adrenergic system.

The glucocorticoids increase the gluteofemoral LPL activity.

The progesterone has a competitive action on glucocorticoids receptors in the visceral adipose tissue, impairing the fat deposition in this place and this could explain why men have more central fat than fertile women.

The opposite occurs when they become menopausal.

In humans the sexual steroid receptors are few in number at the gluteofemoral adipose tissue, so a likely explanation for the action of sexual steroids is that they could interact with glucocorticoid receptors and perhaps also non genomic mechanisms.

Key words: Obesity, adipose tissue, ovaric hormones.

Los esteroides sexuales son estructuras lipídicas derivadas del ciclopentaperhidrofenantreno.

Presentan radicales metilos en los carbonos 10 y 13. En el caso de los estrógenos el anillo A es aromático y carece de metilo en carbono 10.

Las hormonas esteroideas se sintetizan a partir del colesterol a través de una serie de pasos biosintéticos realizados en citoplasma y mitocondria que requieren múltiples cofactores enzimáticos entre los que se destaca el citocromo P450.

¿Cómo actúan las hormonas esteroideas?

Por ser lípidos difunden a través de la membrana citoplasmática y luego se unen a receptores nucleares, salvo los glucocorticoides que lo hacen primero con receptores citoplasmáticos. Luego el complejo hormona receptor (HR) se une a sectores hormono-respondientes del ADN, activando o reprimiendo genes que codifican para distintas proteínas (Figura 1).

Estos receptores se caracterizan por pertenecer a una superfamilia de receptores parecidos estructuralmente al cual pertenecen los estrógenos, andrógenos, progesterona, vitamina D, triyodotironina, retinoides, aldosterona, glucocorticoides, C-erb, y huérfanos (orphans) como el PPAR (Figura 2B) constan de tres partes (Figura 2A).

- a) Región de unión a la hormona
- b) Región de unión al ADN
- c) Región de unión a zonas de activación del ADN

La región de unión de la hormona, cuando el receptor está libre, se encuentra unido a HSP90, que es una chaperona que la protege y estabiliza, pero que se libera al unirse al ligando (Figura 3).

La región de unión al ADN del receptor esteroideo es en dedos de zinc. El primer dedo le brinda especificidad mientras que el segundo dedo se relaciona con procesos de dimerización (Figura 4).

Finalmente la región de unión a zonas de activación del ADN, permite que se active o inhiba la síntesis de un gen.

Sin embargo hoy en día se sabe que existen otros mecanismos no transcripcionales como son el procesamiento

del ARNm, modificando la vida media del ARNm y finalmente interviniendo en la síntesis de proteínas, procesamiento y secreción. La penetración de la hormona y formación del complejo hormona-receptor (HR) lleva unos 9 minutos, la formación de ARNm 1-4 h y la salida proteica unas 16 h. Este espacio de 1-4 h se le llama fase LAG y se cree se debe a que primero se activan genes tempranos que intervienen en la síntesis de factores de transcripción, que luego intervendrán en la activación de genes tardíos o estructurales (Figura 1).

¿Cómo se regula el depósito de triglicéridos en tejido adiposo?

Mediante 3 mecanismos:

- a) Lipoproteín-lipasa
- b) Vía receptores beta-adrenérgicos lipolíticos a través de la lipasa-hormono-sensible
- c) Vía receptores alfa-2 adrenérgicos antilipolíticos

Son numerosos los factores que activan los receptores, hormonas tiroideas, glucocorticoides, ACTH, glucagón y somatotrofina. La inhiben insulina, adenosina, la actividad alfa-2, prostaglandina E.

La lipoproteín-lipasa es lipogénica ya que cataliza la transformación de triglicéridos (TG) de origen plasmático, proveniente de los quilomicrones y VLDL en ácidos grasos y glicerol, que al incorporarse al tejido adiposo se depositan como TG. Se expresa en la mayoría de los tejidos salvo cerebro y su lugar de acción es el endotelio. Durante la etapa postrandial su actividad aumenta en tejido adiposo y disminuye en músculo, mientras que en el ayuno se incrementa en músculo y disminuye en tejido adiposo.

En mujeres fértiles la lipoproteín-lipasa se encuentra en mayor concentración en región gluteofemoral que abdominal. Durante el embarazo esta condición se exagera, disminuyendo durante la lactación para permitir la movilización de lípidos para la síntesis de leche.

La regulación de la LPL implica su activación por estradiol en región gluteofemoral y por glucocorticoides a nivel visceroabdominal, la insulina en forma general y la progesterona actúan igual que los estrógenos, salvo

El receptor interactúa con dos moléculas de HSP90 que son liberadas al unirse con la hormona.

El receptor esteroideo activado (RE) se une al ADN en la región denominada HRE.

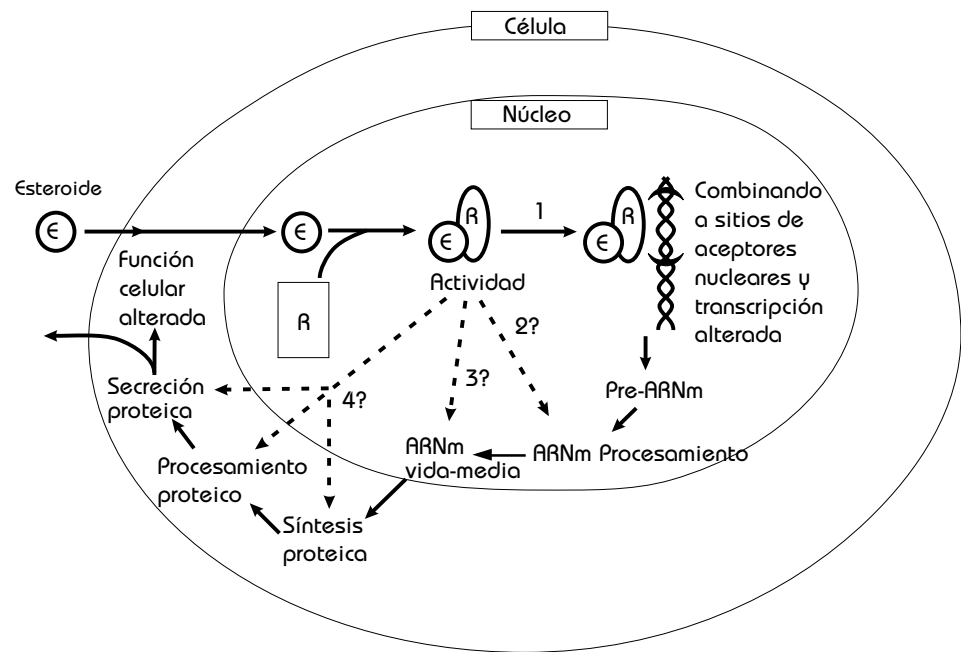


Figura 1. Activación del receptor y Heat Shock Proteins

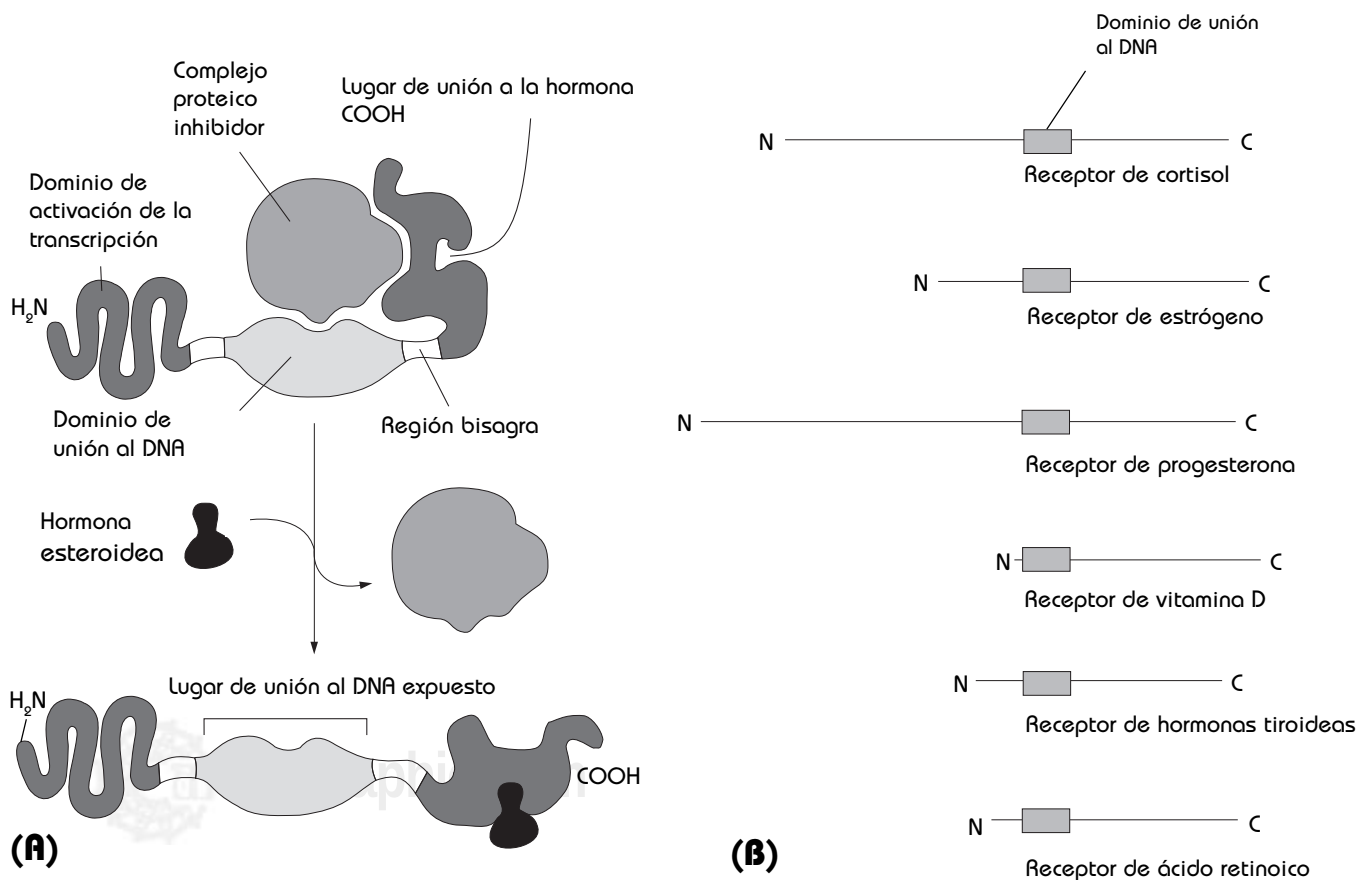


Figura 2. La superfamilia de receptores intracelulares.

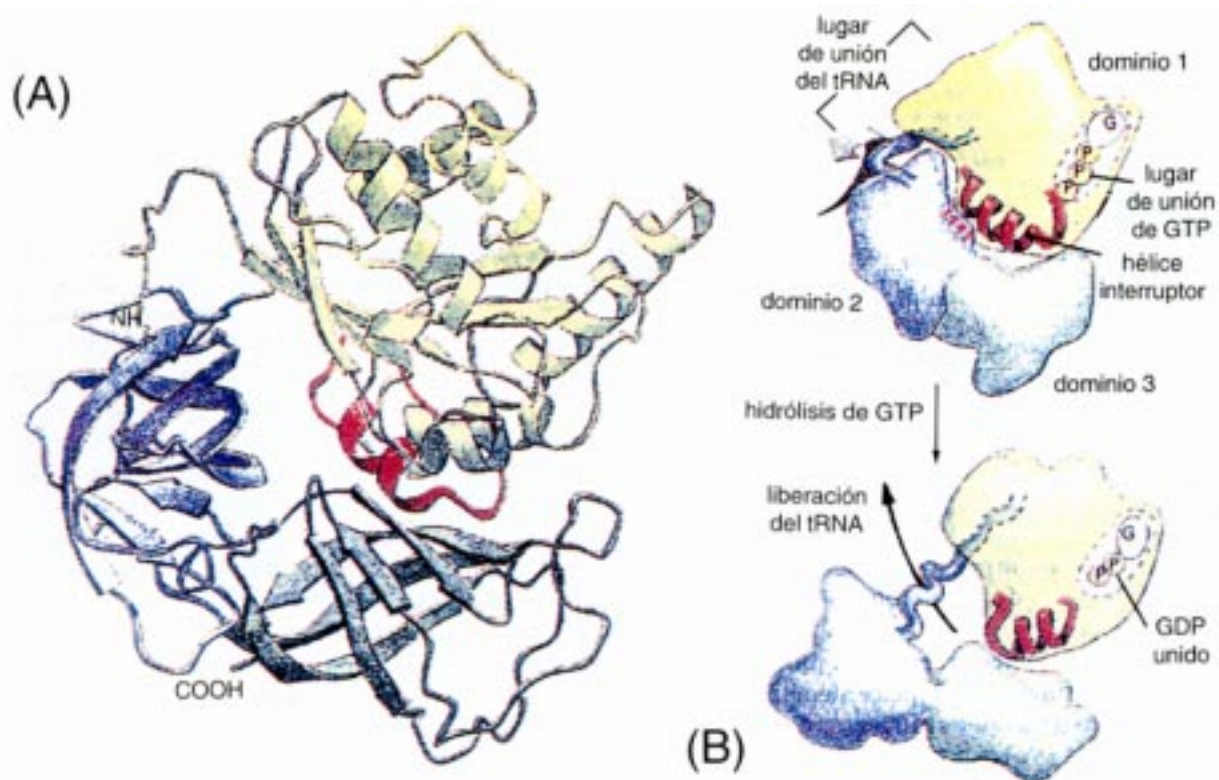


Figura 3. Dos familias de chaperonas HSP70 y HSP60.



Figura 4. Una proteína con dedo de zinc de la familia de los receptores intracelulares, unida a su secuencia específica de DNA. Éste es un ejemplo de una proteína con dedo de zinc del tipo Cys-Cys-Cys-Cys, denominada así por los aminoácidos que unen el átomo de zinc. Se muestra un dímero de la proteína de unión al DNA (rojo), y se han eliminado todas las cadenas laterales excepto las coloreadas en amarillo, que forman contactos con el DNA (verde). (Adaptado de B.F. Luisi et al, *Nature* 352: 497-505, 1991. © 1991. Macmillan Magazines Ltd.; fotografía cortesía de Jay Thomas).

que compiten con los glucocorticoides disminuyendo el depósito abdominal.

Durante los regímenes hipocalóricos se produce un aumento de receptores alfa-2 con disminución de beta, dando un aumento de la unión de insulina en región gluteofemoral, provocando un efecto neto antilipolítico que justifica la menor movilidad gluteofemoral y la mayor visceroabdominal.

En cuanto a la distribución del tejido adiposo durante la adolescencia en las mujeres tiene efectos similares en abdomen y gluteofemoral mientras que en los varones predomina el visceroabdominal con predominio en la adultez en contraposición en las mujeres que son gluteofemorales, con un porcentaje del 20% en abdomen en varones y un 10% mujeres.

La progesterona incrementa la actividad LPL en región gluteofemoral, impide el efecto glucocorticoideo femoral y visceral por competición disminuyendo la grasa abdominal y favoreciendo la lipogénesis gluteofemoral.

En mujeres con obesidad troncal como consecuencia de la insulinoresistencia, aumenta la producción ovárica de testosterona, con incremento de la libre por disminución de SHBG. Lo cual conduce a mayor insulinoresistencia por disminución de las fibras tipo 1 musculares, disminución del aclaramiento hepático de insulina, aumento de la gluconeogénesis hepática y engrosamiento de la pared capilar con disminución de la reserva de insulina.

La disminución de los niveles de progesterona hace que desaparezca la inhibición competitiva con los glucocorticoides favoreciendo el depósito abdominal de grasa.

Los varones en cambio presentan un aumento de la producción de cortisol por aumento de su utilización que los conduce a una elevación del CRF y por lo tanto a la activación del eje ACTH-Suprarrenal de por sí sensibilizado por el aumento de DHPAS secundario a la hiperinsulinemia del obeso.

El resultado es el incremento de la lipogénesis visceral debido a una mayor concentración de receptores glucocorticoides que redundan en una mayor actividad de LPL.

corticoides que redundan en una mayor actividad de LPL.

Finalmente en obesos mórbidos hay una disminución de testosterona con SHBG baja y testosterona libre normal.

En mujeres perimenopáusicas los ciclos anovulatorios disminuyen la progesterona y se asocia a hipoestrogenemia con desbalance androgénico por efecto suprarrenal.

Esto conduce a menor depósito gluteofemoral, incremento de la lipogénesis visceroabdominal mayor efecto androgénico, ausencia de ϵ y disminución del efecto competitivo de la progesterona con los glucocorticoides que conduce a un aumento de la grasa abdominal.

En resumen, los estrógenos incrementan la LPL sobre todo gluteofemoral, lo que asociado a la mayor actividad alfa-2 que inhibe la lipólisis justifica la distribución ginoide, mientras que la testosterona disminuye la actividad LPL, sobre todo visceral incrementa los receptores beta y disminuye los receptores alfa-2 con un efecto neto lipolítico.

En humanos no se han detectado receptores esteroideos suficientes en región femoral. Por lo que las hormonas esteroideas actuarían a través de los receptores glucocorticoides, sin descartar los mecanismos no genómicos.

Los estrógenos y la progesterona favorecen el depósito gluteofemoral que se asocia a la mayor concentración de receptores alfa-2.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Bjorntorp-Brodoff. Obesity. Lippincott ed. 2º ed. 1992
2. De Groot Leslie Endocrinology 3º Ed. Saunders 1995
3. Bruce Alberts y col. Biología molecular de la célula 3ª edición Editorial Omega 1996.
4. Steven R Smith. The Endocrinology of Obesity. Endocrinology and Metabolism. Clinics of North America 1996; 25: 4.
5. Trent et al. Molecular Medicine. Churchill Livingston Ed. 2ª ed. 1997.
6. Montero Julio César. Obesidad en el Adulto. d&p Ediciones Buenos Aires Argentina 1997.
7. Roberts Lindsay et al. Estrogens and antiestrogens. Lippincott-Raven 1997.