

# Metabolismo de la Glucosa en la Postmenopausia

## Jaime Urdinola M.D.

Fundación Santa Fe de Bogotá  
Asociación Médica de los Andes  
AK 9 116 – 20 Consultorio 326  
Bogotá 110 111 – Colombia

### Introducción

El período después de la menopausia se asocia con cambios en la glucosa así como en los lípidos. Este período no solamente se caracteriza por una drástica reducción en los estrógenos circulantes, sino que se asocia también con los cambios del envejecimiento y del estilo de vida (los que influyen principalmente sobre el ejercicio físico y la dieta), los cuales pueden tener un impacto significativo sobre estos criterios de valoración metabólica.

Hay que considerar por otra parte, las profundas interrelaciones existentes entre la insulina, los lípidos y el metabolismo de la glucosa, la síntesis de proteínas y el metabolismo en general, así como con el sistema de coagulación.

Las alteraciones en el metabolismo de los lípidos y de los carbohidratos están asociadas con un aumento en el riesgo de la morbilidad y mortalidad cardiovascular en ambos sexos, pero particularmente en la mujer<sup>1,2</sup>. De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud<sup>3</sup>, la primera causa de muerte en hombres y mujeres en las Américas en 2 009 es la enfermedad isquémica del corazón (8.93% del total); la segunda la constituyen las enfermedades cerebrovasculares (7.70%) y la tercera es la Diabetes mellitus (6.54%).

La Federación Internacional de Diabetes<sup>4</sup> publica en su *Atlas de la Diabetes, Sexta Edición* en 2 013, los siguientes datos para América del Sur y Centroamérica (excluyendo México), para ambos sexos:

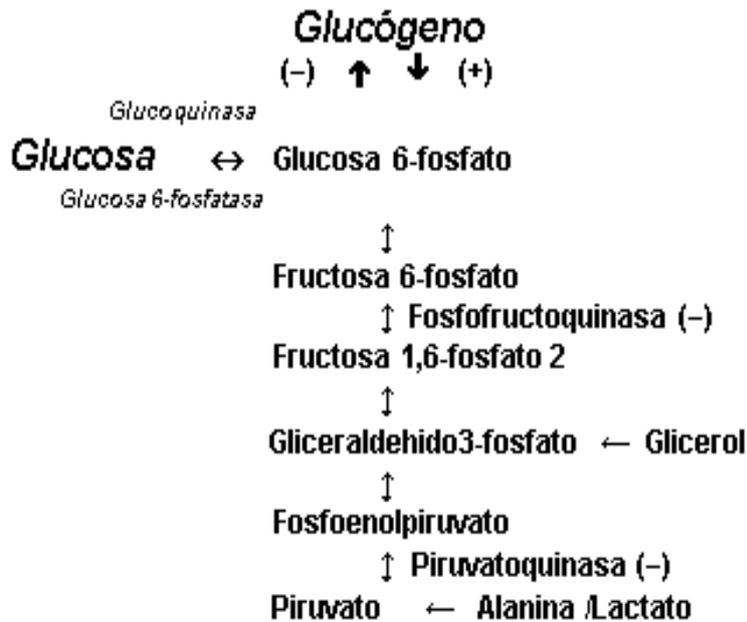
Población total (en millones)	475 568
Población adulta (20 a 79 años, en millones)	301
Diabetes (20-79 años) Prevalencia regional (%)	8,0
Número de personas con diabetes (millones)	24,1
Tolerancia anormal a la glucosa (20-79 años) Prevalencia regional (%)	7,4
Número de personas (en millones)	22,4

Gasto sanitario total debido a la diabetes (20-79 AÑOS, USD) en miles de millones 26,2

Visión general del metabolismo normal de la glucosa

La glucosa proviene de 3 fuentes: la absorción intestinal de la comida, la glucógenolisis o sea el catabolismo del glucógeno, la forma de almacenamiento de la glucosa; y la gluconeogénesis o sea la síntesis de glucosa a partir de los precursores derivados del metabolismo de carbohidratos, proteínas y de la grasa. Una vez que la glucosa es transportada dentro de las células, puede ser almacenada como glucógeno o por catabolismo experimentar el cambio de la glucólisis, convirtiéndose en piruvato (Figura 1)<sup>5</sup>.

**Figura 1. Metabolismo de la Glucosa**



Esquema de los principales pasos en la gluconeogénesis hepática (flechas apuntando hacia arriba) o en la glucólisis (flechas apuntando hacia abajo). El signo entre paréntesis positivo o negativo indica las reacciones estimuladas o inhibidas por el glucagón. El músculo carece de glucosa 6 – fosfatasa, pudiendo utilizar el glucógeno para energía pero no la puede convertir a glucosa para liberarla a la circulación sistémica. En las células pancreáticas β la glucoquinasa puede actuar como el sensor que regula la liberación de la insulina

El metabolismo de la glucosa es crítico para el normal funcionamiento fisiológico. La glucosa actúa bien sea como una fuente de energía o constituyéndose en el origen del material inicial para casi todo tipo de reacciones biosintéticas.

En humanos, la glucosa eliminada del plasma puede tener diferentes destinos en diferentes tejidos y bajo diferentes condiciones (ej. postabsorción vs. postprandial), pero las vías metabólicas para su eliminación están relativamente limitadas. Puede ser almacenada como glucógeno o experimentar la glucólisis, la cual puede ser *no oxidativa* produciendo piruvato (que a su vez puede ser reducido a lactato o transaminado para formar alanina), u *oxidativa* a través de la conversión a acetilCoA, que además por la oxidación a través del ciclo del ácido tricarbóxico forma dióxido de carbono y agua (Figura 2)<sup>6</sup>.

### **Figura 2. Rutas de la eliminación de la glucosa postprandial**



Los valores promedio de glucosa en plasma arterial durante un período de 24 horas son de aproximadamente 90 mg/dL, con una concentración máxima que en general no exceden de 165 mg/dL como por ejemplo después de la ingestión de una comida<sup>7</sup>, permaneciendo por encima de 55 mg/dL después del ejercicio<sup>7</sup> o de un ayuno moderado hasta de 60 horas<sup>9</sup>.

Este estrecho rango definiendo la normoglicemia es mantenido por medio de un intrincado sistema neurohormonal regulatorio y contrarregulatorio: una disminución de la glucosa plasmática tan pequeña como 20 mg/dL (de 90 a 70 mg/dL) suprimirá la liberación de insulina y disminuirá la absorción de la glucosa en ciertas áreas del cerebro (por ejemplo, en el hipotálamo donde están localizados los sensores de la glucosa); se activará de esta manera el sistema nervioso simpático y desencadenará la liberación de las hormonas contrarregulatorias (glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona de crecimiento)<sup>10</sup>. Todos estos cambios incrementarán la liberación de glucosa en el plasma, y disminuirán su eliminación de tal manera que se restaure la normoglicemia. Por otra parte, un aumento de 10 mg/dL de la glucosa plasmática estimulará la liberación de insulina y suprimirá la secreción de glucagón, con el fin de prevenir incrementos futuros, restaurando la normoglicemia. La Tabla 1 muestra los mecanismos de acción de los reguladores metabólicos claves.

El hígado es el principal órgano metabólico regulatorio. Cerca de 90 % de toda la glucosa circulante no derivada directamente de la dieta proviene del hígado. El riñón también tiene la capacidad para liberar glucosa en la sangre; pero bajo condiciones normales el riñón sólo provee una pequeña contribución a la glucosa total circulante. Solamente durante una inanición prolongada su aporte podría ser similar al del hígado. La función del hígado es crítica, ya que la glucosa plasmática pasa continuamente por él, debiendo ser reabsorbida eficientemente para prevenir pérdidas.

**Tabla 1. Mecanismo de acción de los reguladores metabólicos claves de la glucosa**

	<b>Producción de glucosa</b>	<b>Utilización de glucosa</b>	<b>Lipólisis</b>
<b>Insulina</b>	↓	↑	-
<b>Glucagón</b>	↑	-	-
<b>Epinefrina</b>	↑	↓	↑
<b>Cortisol</b>	↑	↓	↑
<b>Hormona de crecimiento</b>	↑	↓	↑
<b>Acidos grasos libres</b>	↑	↓	-

El músculo no puede liberar glucosa a la circulación. Sin embargo, su capacidad para incrementar rápidamente la absorción de glucosa es crítica para manejar los aumentos súbitos de glucosa plasmática. Cumple un rol adicional para mantener los niveles de glucosa plasmática: libera aminoácidos libres en la circulación, los que servirán de sustrato para la gluconeogénesis hepática. El músculo también puede utilizar ácidos grasos y cuerpos cetónicos para energía. El músculo en reposo utiliza los ácidos grasos como su fuente primaria de energía, pero prefiere la glucosa proveniente de sus depósitos de glucógeno y de la circulación, para la generación rápida de energía como frente a un ejercicio súbito. En condiciones normoglicémicas, la mayoría de la absorción de la glucosa en el músculo mediada por la insulina, así como la absorción por el tejido adiposo contribuye con menos del 10 % del aumento en la absorción de la glucosa. Sin embargo, el tejido adiposo también promueve la utilización de la glucosa por medio de la lipólisis mediada por la vía de la insulina. Esto ocurre a través de un mecanismo de competencia de sustratos, debido a la disponibilidad disminuída de los ácidos grasos libres como

fuentes de energía, lo que favorece la absorción incrementada y el metabolismo de la glucosa en el músculo.

### Cambios endocrinos con la edad

Los adultos mayores son más sensibles a la insulina que los jóvenes, como se evidencia por la hiperinsulinemia que se presenta<sup>11</sup>, una pequeña disminución en la tolerancia a la glucosa y una reducción del 50 % en la sensibilidad a la insulina<sup>12</sup>. Estos cambios persisten aún cuando se corrijan los datos en relación a la masa grasa y a la buena forma física, dos determinantes de la eliminación de la glucosa<sup>13</sup>.

La resistencia a la insulina también está parcialmente relacionada con una disminución en el músculo de la proteína transportadora de la glucosa, GLUT 4<sup>14</sup>.

La disminución de la secreción de insulina puede contribuir a la baja tolerancia a la glucosa en los adultos mayores. Sin embargo, no todos los adultos mayores tienen hiperinsulinemia<sup>15</sup>. Algunos presentan hiperproinsulinemia<sup>16</sup> y otros una respuesta lenta de la insulina sérica a la ingestión de glucosa.

Haciendo un balance, la disminución en la depuración de la glucosa con la edad se debe principalmente a la reducción en la respuesta de los tejidos a la insulina y a una ligera deficiencia en la secreción de insulina. Estos cambios son similares a los que preceden típicamente el desarrollo de la diabetes mellitus Tipo II en la edad madura; de hecho, la incidencia de dicha entidad está incrementada en los adultos mayores en comparación con los adultos jóvenes.

En la Tabla 2 aparecen los criterios de la *American Diabetes Association* para el diagnóstico de la diabetes<sup>17</sup>.

<b>Tabla 2. Criterios para el diagnóstico de diabetes</b> ( <i>American Diabetes Association</i> )
- <b>A<sub>1</sub>C &gt; 6.5 %</b> (prueba realizada en laboratorio con método estandarizado y certificado), <b>Ó</b>
- <b>Glucosa en ayunas &gt; 126 mg/dL</b> (ayuno definido como la falta de ingesta calórica por lo menos 8 horas antes), <b>Ó</b>
- <b>Glucosa postprandial &gt; 200 mg/dL</b> (realizada durante una curva de tolerancia a la glucosa según normas de la OMS, con una carga de glucosa de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua), <b>Ó</b>

- **Glucosa aleatoria > 200 mg/dL** (en un paciente con síntomas clásicos de hiperglicemia o en una crisis de hiperglicemia)

### Influencia de la menopausia sobre la diabetes y el riesgo de padecerla

Muchas mujeres menopáusicas viven con diabetes mellitus; sin embargo, es poca la información disponible sobre los cambios que ocurren alrededor de esta etapa y que pueden afectar de una manera singular el manejo de la diabetes en esta población.

Aunque a la ganancia de peso que ocurre normalmente durante la transición menopáusica se la relaciona con el proceso de envejecimiento, más que con la transición en sí misma, a los cambios que se presentan en la composición corporal se les asocia independientemente con otros factores más que con el estado menopáusico (ver Tabla 3).

A su vez, estos cambios en la composición corporal se asocian con alteraciones de la sensibilidad a la insulina y del metabolismo de la glucosa en mujeres postmenopáusicas.

La terapia hormonal de la postmenopausia puede tener efectos neutros o benéficos sobre los cambios adversos en la composición corporal asociados con la menopausia.

Pero aún es controvertido si el estado menopáusico influencia independientemente el riesgo de diabetes. Aún así, hallazgos consistentes de estudios clínicos grandes sugieren que la terapia hormonal de la postmenopausia disminuye el riesgo para desarrollar diabetes mellitus.

De manera similar, varios estudios sugieren que la terapia hormonal de la postmenopausia tiene efectos neutrales (por vía transdérmica) o benéficos (por vía oral) sobre el control de la glicemia, en aquellas mujeres que ya han sido diagnosticadas con diabetes mellitus.

Pero serán necesarios más estudios en el futuro, que permitan elucidar los mecanismos que sustenten estas interrelaciones y que determinen cómo estas observaciones podrían influenciar las recomendaciones para el cuidado de mujeres postmenopáusicas con diabetes mellitus<sup>18</sup>.

Debe recordarse que en la actualidad, la terapia hormonal de la postmenopausia no está aprobada y no debe utilizarse en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en mujeres postmenopáusicas con diabetes mellitus.

### **Tabla 3. Cambios metabólicos asociados con la menopausia**

**El incremento de peso corporal se le atribuye al proceso de envejecimiento más que al estado menopáusico**

#### **Cambios en la composición corporal**

- **Aumento de la masa grasa**
- **Aumento de la grasa abdominal**
- **Disminución de la masa magra**

**Metabolismo de la glucosa alterado y asociado con la adiposidad abdominal**

#### **La resistencia a la insulina y la menopausia**

Los cambios progresivos y crónicos en la tolerancia a la glucosa y en el metabolismo y la sensibilidad a la insulina ocurren en las mujeres parcialmente como una función de la edad avanzada en relación a los cambios hormonales de la menopausia, aumentando la incidencia de la diabetes mellitus y la alteración en la tolerancia a la glucosa.

Aunque esto no ha sido determinado en forma cuantitativa, puede jugar un papel importante en el desarrollo de la aterogénesis y de la enfermedad vascular en las mujeres postmenopáusicas.

Adicionalmente, los cambios en el peso, con una distribución más androgénica en la distribución de la grasa y las alteraciones en el metabolismo de los lípidos y de las lipoproteínas concurren hacia un aumento de la enfermedad cardiovascular.

De sobra es conocido que la diabetes mellitus es un factor de riesgo independiente para las enfermedades macrovasculares, induciendo un aumento de 2 a 3 veces en la aterosclerosis cerebral y coronaria y en un incremento de 6 a 20 veces de la arteriopatía de las extremidades inferiores.

La hiperinsulinemia, bien sea en ayunas o durante una curva de tolerancia a la glucosa, una ó dos horas después, aumenta dos veces la enfermedad coronaria en mujeres<sup>19</sup>.

Niveles prolongadamente elevados de insulina resultan en la desensibilización (escisión del receptor de las respuestas celulares) o el down-regulation (cantidades disminuídas del receptor sobre la superficie celular) de su receptor.

Estos fenómenos protegen a la célula de la sobreestimulación y son importantes en la diabetes Tipo II, ya que ocurren después de unos niveles prolongadamente altos de insulina, contribuyendo a la resistencia a la insulina que caracteriza a este trastorno.

### **La resistencia a la insulina y el síndrome de ovario poliquístico**

La resistencia a la insulina es común en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, condición caracterizada por hiperandrogenismo clínico o bioquímico, anovulación crónica y obesidad abdominal.

La hiperinsulinemia resultante estimula la secreción de esteroides ya sea en forma directa<sup>20</sup>, indirectamente al estimular la liberación de LH<sup>21</sup> o al aumentar los receptores ováricos para LH<sup>22</sup>.

Varios factores de riesgo cardiovascular se presentan en este trastorno; como hipertensión arterial, aumento de los niveles de glucosa en ayunas o después de una prueba de tolerancia a la glucosa y alteraciones en el patrón de los lípidos<sup>23</sup>.

En muchas de estas pacientes se presenta, desde la juventud, disfunción endotelial y signos tempranos de aterosclerosis, determinada hoy en día a través de la medición del aumento del grosor de la capa íntima media y por el hallazgo del aumento en el calcio coronario<sup>24,25</sup>.

Aunque los estudios disponibles para evaluar la incidencia de enfermedad cardiovascular en las mujeres postmenopáusicas con síndrome de ovario poliquístico son escasos, los datos disponibles indican que la enfermedad coronaria así como la enfermedad cerebrovascular son más comunes en estas pacientes<sup>26</sup>.

No sólo los niveles androgénicos elevados durante la menopausia, sino también la obesidad y la diabetes mellitus de comienzo en la edad madura se han propuesto como los mecanismos principales responsables para el aumento en el riesgo<sup>27</sup>.

### **El papel de los estrógenos en el control del balance energético y la homeostasis de la glucosa**

En 1941 la FDA (Administración Federal de Drogas y Alimentos de los EE.UU.) aprobó los productos de estrógenos como un suplemento hormonal para tratar los síntomas menopáusicos.

En las siguientes décadas los estrógenos adquirieron la reputación de ser un antídoto para una variedad de consecuencias relacionadas con la salud y debido al proceso de envejecimiento en varios tejidos.

Aproximadamente 38 % de las mujeres postmenopáusicas en EE.UU. eran usuarias de la terapia hormonal en 1 995 (estrógeno con/sin gestágeno), para tratar los síntomas vasomotores y para prevenir condiciones crónicas como enfermedad cardiovascular, osteoporosis y la enfermedad de Alzheimer<sup>28</sup>.

En la década de los años setenta se presentó la primera duda con la terapia hormonal, cuando esta se asoció con el cáncer endometrial. Por esta razón se adicionó progesterona al tratamiento en las mujeres con útero intacto<sup>29</sup>.

Pero sólo hasta 2 002 cuando se suspendió abruptamente el estudio WHI (*Iniciativa de la Salud Femenina*), por la asociación de la terapia hormonal con el aumento de eventos de enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y cáncer de seno, fue cuando se comenzaron a cuestionar seriamente los beneficios para la salud de la terapia hormonal.

Los resultados del WHI condujeron a que muchas pacientes y sus médicos sobreestimaran el nivel individual de riesgo asociado con el uso de la terapia hormonal.

Sin embargo, las conclusiones generales del WHI no son aplicables a la mayoría de mujeres que inician la terapia hormonal en sus años cincuenta de edad, porque la evidencia científica demuestra que en las mujeres menores de 60 años o que se encuentren dentro del lapso de los 10 años siguientes a la menopausia, los beneficios de la terapia hormonal superan a los riesgos<sup>30,31</sup>.

Aparte de las enfermedades degenerativas de los sistemas cardiovascular, esquelético y del sistema nervioso central, la deficiencia estrogénica acentúa la disfunción metabólica que predispone a obesidad, síndrome metabólico, diabetes Tipo II y ciertos tipos de cáncer (ej., seno, colon y carcinoma hepatocelular). Por lo tanto, encarar este problema de magnitud creciente, mejorando el conocimiento sobre cómo los estrógenos contribuyen al balance energético y la homeostasis de la glucosa promete alcanzar aplicaciones terapéuticas innovadoras para un segmento de la población femenina que cada vez es más grande<sup>32</sup>.

Los estrógenos declinan en la medida que la mujer entra en el período postmenopáusico, lo cual se acompaña de alteraciones en la homeostasis de la energía, lo que resulta en un aumento de la grasa intraabdominal<sup>33</sup>.

### Papel del estradiol en el cerebro

Los efectos del estradiol sobre el balance energético están mediados en forma primaria a través del receptor estrogénico  $\alpha$ <sup>34</sup>, actuando sobre las neuronas de la proopiomelanocortina en el núcleo arcuato, mediando los efectos anorexiantes del estradiol sobre la ingesta de comida, la temperatura corporal y el gasto energético con un efecto catabólico, así como sobre la reproducción.

Los estrógenos pueden ser moduladores de la acción catabólica de la leptina en el cerebro, aumentando su sensibilidad y por lo tanto disminuyendo la ingesta de comida y aumentando el gasto energético<sup>35</sup>.

### Papel de los estrógenos en el tejido adiposo

Se ha descrito muy bien el dimorfismo sexual en la distribución corporal de la grasa; la mujer tiende a distribuir la grasa en los glúteos y muslos así como en los depósitos subcutáneos. Después de la menopausia la distribución de la grasa se desplaza hacia un fenotipo más similar al del hombre<sup>36</sup>, por lo que se ha propuesto a los estrógenos como reguladores de la repartición de la grasa.

La acumulación excesiva de tejido adiposo en la región central del cuerpo (patrón intraabdominal, androide o masculino) se correlaciona con un aumento en el riesgo y la mortalidad por trastornos como diabetes tipo II, hiperlipidemia, hipertensión arterial y aterosclerosis. Se supone que este tipo de grasa es metabólica y funcionalmente diferente del depósito subcutáneo de grasa, ya que posee más capilares y axones simpáticos por unidad de volumen y a diferencia de la grasa subcutánea drena en la vena porta hepática<sup>37</sup>.

Por otra parte, la deposición del tejido adiposo subcutáneo no se asocia con trastornos metabólicos, debido a su gran capacidad para expandirse, permitiendo el almacenamiento de la ingesta calórica excesiva. Está pobremente inervada y vascularizada y tiene células adiposas en promedio más grandes que las del tejido graso intraabdominal. La deposición de los lípidos en el tejido adiposo subcutáneo puede proporcionar una ventaja evolutiva a las mujeres, ya que otorga protección de las fluctuaciones en el suministro calórico, manteniendo de esta forma la capacidad reproductiva<sup>38</sup>.

Los estrógenos se producen en los adipocitos, a través de la aromatización de los precursores androgénicos. Su producción se incrementa en relación al total de la adiposidad corporal. El receptor estrogénico  $\alpha$  se expresa en el tejido adiposo. La expresión reducida del receptor  $\alpha$  o su función disminuída han sido asociadas con un aumento en la prevalencia de ciertos aspectos del síndrome metabólico, tanto en hombres como en mujeres<sup>39</sup>. Ciertos polimorfismos del gen de este receptor se asocian con adiposidad abdominal<sup>40</sup>, aunque el polimorfismo no afecta la adiposidad en la mujer postmenopáusicas.

La resistencia a la insulina es un desorden clave en la patogénesis de la diabetes tipo II y es un hecho que define el síndrome metabólico. Pero si se comparan mujeres premenopáusicas que presentan menstruaciones normales con hombres de la misma edad, estas presentan una mayor sensibilidad a la insulina normalizada con la masa magra. Este es un factor que contribuye a la disminución en la incidencia de diabetes tipo II observada en las mujeres premenopáusicas<sup>41</sup>.

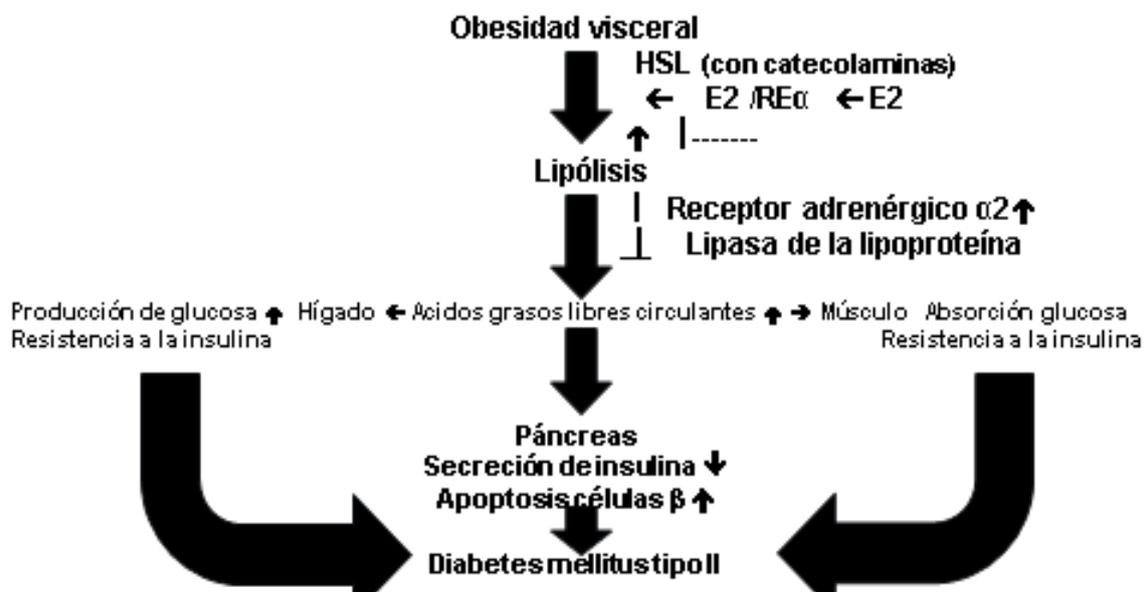
Grandes contribuyentes a complicaciones metabólicas derivadas del metabolismo anormal de la glucosa, la hiperinsulinemia, la dislipidemia y la hipertensión arterial son los ácidos grasos libres, aparejados con el aumento en la actividad lipolítica en las células grasas viscerales. El exceso en la producción de ácidos grasos libres induce resistencia a la insulina en el músculo a través de la inhibición de la absorción de la glucosa mediada por la insulina y la resistencia a la insulina en el hígado mediada por la supresión de la producción hepática de glucosa<sup>42</sup>.

Adicionalmente, la exposición crónica a los ácidos grasos libres inhíbe la secreción de insulina por parte de las células pancreáticas  $\beta$ , provocando la apoptosis de las células  $\beta$  del páncreas. En estudios en humanos, los niveles elevados de estas sustancias inhiben la absorción estimulada por la insulina, tanto en individuos sanos como en pacientes con diabetes tipo II<sup>43</sup>.

Estudios clínicos han informado grandes concentraciones séricas de ácidos grasos libres en mujeres con deficiencia de estrógenos comparadas con mujeres postmenopáusicas que reciben tratamiento con estrógenos<sup>44</sup>.

En la Figura 3 aparece descrito un mecanismo potencial de la regulación estrogénica de la homeostasis sistémica de la glucosa, al prevenir la liberación acelerada de los ácidos grasos libres en la circulación<sup>45</sup>.

**Figura 3. Regulación estrogénica de la glucosa a través de los ácidos grasos libres**



HSL: Lipasa sensible a las hormonas—E2: Estradiol—RE $\alpha$ : Receptor estrogénico  $\alpha$

Potencialmente, la regulación estrogénica de la glucosa a través de la supresión de los ácidos grasos libres circulantes puede disminuir la lipólisis tisular. Así se genera la protección contra la resistencia a la insulina sistémica y la diabetes mellitus tipo II. La línea interrumpida horizontal o vertical indica las acciones inhibitorias del E2 sobre la lipólisis de los adipocitos tisulares

### Resistencia a la insulina diferente en el hígado y en el músculo

El papel predominante de la resistencia hepática a la insulina es distinta de la resistencia a la insulina en el músculo, durante la hiperglicemia y en la diabetes tipo II. Pero el papel directo del hígado, en la resistencia a la insulina inducida por la deficiencia de estradiol o la resistencia al estradiol, aún no ha sido aclarado. La explicación podría estar en la deficiencia del receptor estrogénico  $\alpha$  y que su activación (y posiblemente la del receptor estrogénico  $\beta$ ) sea protectora contra la resistencia hepática a la insulina, al prevenir la acumulación ectópica de los lípidos en el hígado (lipotoxicidad). Pero hasta el momento se desconocen los pormenores de la participación del receptor estrogénico  $\alpha$  en los hepatocitos<sup>46</sup>.

### Papel de los estrógenos en el páncreas

En las células pancreáticas  $\beta$  se han identificado tres receptores estrogénicos:  $\alpha$ ,  $\beta$  y el GPE (proteína G enlazada al receptor estrogénico).

La activación del receptor estrogénico  $\alpha$  aumenta la biosíntesis de la insulina estimulada por la glucosa. La activación de este receptor reduce el exceso de la síntesis de novo por parte de los islotes de ácidos grasos y la lipogénesis así como la acumulación de intermediarios lípidos tóxicos<sup>47</sup>.

Además, la activación del receptor estrogénico  $\alpha$  promueve también la supervivencia de las células  $\beta$  del páncreas frente a los estímulos proapoptóticos asociados con la diabetes<sup>48</sup>. Este mecanismo antiapoptótico implica una combinación de acciones rápidas que son independientes de los eventos nucleares o genómicos.

La activación del receptor GPE protege a las células  $\beta$  del páncreas de la acumulación de lípidos y promueve su supervivencia<sup>49</sup>.

En la Tabla 4 se resumen los efectos tisulares específicos de los estrógenos sobre el metabolismo de la glucosa y la homeostasis energética<sup>32</sup>

**Tabla 4. Acciones estrogénicas tisulares específicas sobre la homeostasis de la glucosa y el metabolismo de la energía en la fisiología y durante la menopausia**

<b>Tejido</b>	<b>Acción estrogénica</b>	<b>Deficiencia / resistencia estrogénica</b>
Cerebro	→ Balance energético	→ Obesidad
Tejido graso	→ Salud del tejido adiposo	→ Obesidad → Inflamación del tejido adiposo / → Perfil secretor alterado
Células $\beta$ del páncreas	→ Supervivencia de la función de las células $\beta$	→ Disfunción de las células $\beta$
Hígado	→ Sensibilidad a la insulina → Homeostasis de los lípidos	→ Resistencia a la insulina → Hígado graso
Músculo	→ Sensibilidad a la insulina → Homeostasis energética	→ Resistencia a la insulina → Alteración de la homeostasis de la glucosa

#### Impacto de la terapia hormonal sobre la diabetes

Los desenlaces clínicos se ven afectados por el tipo de estrógeno y su ruta de administración. Los estudios controlados con placebo, como el WHI<sup>54</sup>, utilizaron únicamente estrógenos equinos conjugados y un gestágeno. Sin embargo, la forma fisiológica del estrógeno es el estradiol.

La terapia transdérmica con estradiol evita el primer paso metabólico por el hígado, lo que da como resultado niveles séricos más estables sin exposición suprafisiológica del hígado.

El tratamiento con estradiol transdérmico produce niveles más altos de estrona y de sulfato de estrona, que los que se obtienen con las dosis correspondientes de estrógenos equinos conjugados. La administración percutánea de estradiol en la mujer menopáusica es una forma segura y efectiva para liberar la hormona en la circulación, imitando la condición fisiológica sin las complicaciones metabólicas de la terapia oral con estrógenos equinos conjugados<sup>50</sup>, tales como la exacerbación de la resistencia a la insulina y los parámetros de las adipocitoquinas, empeorando el riesgo cardiovascular.

Sin embargo, el estradiol transdérmico tiene efectos mínimos sobre la resistencia a la insulina y resulta en niveles más elevados de adiponectina. Esto sugiere que la terapia transdérmica con estradiol podría ser un tratamiento preferible, comparada con la administración oral de estrógenos equinos conjugados, en la mujer obesa con síndrome metabólico. Adicionalmente, el estrógeno por vía oral está asociado con un aumento de los factores proinflamatorios (matrix metalopeptidasa 9), un efecto secundario que no se observa con la administración transdérmica<sup>51</sup>.

Un metaanálisis de más de 100 estudios aleatorizados en mujeres postmenopáusicas analizó los efectos de la terapia hormonal sobre los componentes del síndrome metabólico, concluyendo que en mujeres sin diabetes ambas vías, oral y transdérmica del estrógeno con o sin gestágeno, aumentan la masa magra corporal, reducen la grasa abdominal, mejoran la resistencia a la insulina, disminuyen la relación del colesterol LDL/HDL y bajan la presión arterial<sup>52</sup>.

En mujeres diabéticas con las mismas terapias, reducen la glucosa en ayunas, mejoran la resistencia a la insulina y disminuyen la relación del colesterol LDL/HDL. Los efectos benéficos del estrógeno sobre el metabolismo fueron dependientes de la dosis y se vieron reducidos con la adición de un gestágeno.

Estos efectos estrogénicos benéficos sobre las características clínicas del síndrome metabólico son probablemente los responsables de la reducción de la mortalidad y de los eventos cardiovasculares observados cuando la terapia es iniciada en mujeres jóvenes<sup>31,52</sup>.

Los estrógenos orales y particularmente los estrógenos equinos conjugados dan como resultado metabólico un beneficio más fuerte; este efecto más intenso de la terapia oral sobre la glucosa puede ser resultado del metabolismo del primer paso hepático, lo que conduce a una mayor supresión de la resistencia hepática a la insulina<sup>55</sup>.

Sin embargo, no se debe olvidar que la terapia estrogénica oral se asocia con un aumento de los triglicéridos y de los marcadores de la inflamación como la proteína C reactiva y los inhibidores de la coagulación como la proteína S.

Se supone que lo anterior podría aumentar los riesgos cardiovasculares y trombóticos, lo que explicaría el aumento de los eventos cardiovasculares observados cuando la terapia hormonal se inicia en mujeres de edad avanzada<sup>31,53,54</sup>. Por el contrario, el estrógeno transdérmico no tiene efectos adversos sobre los triglicéridos o sobre los factores inflamatorios o los de coagulación.

## Los efectos de los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM en inglés) sobre el metabolismo de la glucosa

Los SERM son agentes sintéticos no esteroideos que exhiben actividad agonista o antagonista sobre el receptor estrogénico. La estrategia más novedosa en la terapia de la postmenopausia es el uso del complejo estrogénico tisular selectivo (TSEC en inglés), que utiliza un SERM con uno o más estrógenos, proporcionando los beneficios del estrógeno, como la reducción de las oleadas de calor y el tratamiento de la atrofia vaginal, previniendo los eventos de la osteoporosis menopáusica así como protegiendo el endometrio y el tejido mamario de la estimulación estrogénica.

El tamoxifeno, un SERM de primera generación, actúa como antagonista del receptor  $\alpha$  en el seno y agonista del receptor  $\alpha$  en el hueso. Por estas razones se utiliza en el tratamiento del cáncer de seno, previniendo simultáneamente la osteoporosis. Sin embargo, el tamoxifeno revierte la protección del estradiol sobre la supervivencia de las células  $\beta$  del páncreas *in vitro* al comportarse como antagonista del receptor  $\alpha$  en relación a la protección antiapoptótica, exacerbando la predisposición a la diabetes. De hecho, se presenta un riesgo mayor para desarrollar diabetes tipo II en las mujeres sobrevivientes al cáncer de seno<sup>56</sup>.

El raloxifeno es otro de los SERM aprobados para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, debido a su actividad agonista sobre el receptor estrogénico en el hueso. La investigación clínica en mujeres postmenopáusicas ha demostrado que su tratamiento no afecta los controles glicémicos o los índices de la función de las células  $\beta$  del páncreas o la sensibilidad a la insulina en mujeres postmenopáusicas sanas o diabéticas<sup>57</sup>.

El bazedoxifeno, SERM de tercera generación, ha sido evaluado particularmente con estrógenos equinos conjugados, para obtener efectos favorables sobre los síntomas menopáusicos sin estimular el seno o el útero. Tiene aprobación para el tratamiento de los síntomas vasomotores y la prevención de la osteoporosis después de la menopausia. Los estudios preclínicos y clínicos han demostrado que tiene mayor selectividad tisular que otros SERM, en el contexto de su actividad agonista y antagonista sobre los tejidos blanco de los estrógenos<sup>58</sup>.

En un modelo de simio postmenopáusico, el tratamiento con TSEC no afectó la adiposidad ni el perfil lipídico plasmático, pero se encontró que el bazedoxifeno disminuye los efectos ateroprotectores<sup>59</sup>.

Un estudio molecular de la función del bazedoxifeno sobre la energía y la homeostasis de la glucosa en el ratón oforectomizado evidenció mejoras del metabolismo hepático por vías independientes, así como también mejoras en la homeostasis de la glucosa y de los lípidos, sin que se revirtieran los efectos sobre la acción sistémica de la insulina<sup>60</sup>. Pero se

necesitan más estudios que identifiquen los mecanismos de los efectos metabólicos regulatorios del bazedoxifeno.

Como se puede deducir de lo anteriormente expuesto, los estrógenos son reguladores hormonales cruciales de la homeostasis energética y de la glucosa.

Existe evidencia cada vez mayor de que el tratamiento con estradiol exhibe un efecto protector en humanos contra el desarrollo de trastornos metabólicos relacionados con la obesidad como la diabetes mellitus tipo II por medio de la regulación del metabolismo del tejido adiposo.

Las potenciales acciones antidiabéticas del estradiol comprenden:

- 1- La supresión de la lipólisis adiposa, lo que da como resultado una disminución de los niveles de ácidos grasos libres circulantes
- 2- La modulación de la expresión y/o secreción de las adipocitoquinas, con el fin de mejorar la sensibilidad a la insulina

Pero el reto con los estrógenos es que su índice terapéutico es muy reducido para administrarlos como una medicación a largo plazo. Por ahora, por lo menos durante el corto período de manejo de los síntomas menopáusicos se podrá abordar la disfunción metabólica causada por la deficiencia estrogénica.

La utilización de TSEC es una opción terapéutica promisoriosa para manejar los síntomas de la menopausia y la osteoporosis, pero aún se carece de información sobre las alteraciones metabólicas que pueden ocurrir en el tejido adiposo.

### Referencias

- 1- Kreisberg RA. Aging, glucose metabolism, and diabetes: current concepts. *Geriatrics*. 1987 Apr; 42(4):67-72, 76.
- 2- Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1999 Jun; 22(6):920-4.
- 3- Datos de 2 009. Observatorio Regional de Salud OPS. Consultados Julio 20, 2015. <http://new.paho.org/saludenlasamericas>
- 4- Datos de 2 013. Federación internacional de Diabetes. Consultados Agosto 7, 2 015.  
[https://www.idf.org/sites/default/files/SP\\_6E\\_Atlas\\_Full.pdf](https://www.idf.org/sites/default/files/SP_6E_Atlas_Full.pdf)
- 5- Gerich JE. Physiology of glucose homeostasis. *Diabetes Obes Metab*. 2000 Dec; 2(6):345-50.
- 6- Woerle HJ, Meyer C, Dostou JM, Gosmanov NR, Islam N, Popa E, Wittlin SD, Welle SL, Gerich JE. Pathways for glucose disposal after meal ingestion in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003 Apr; 284(4):E716-25.

- 7- Rizza RA, Gerich JE, Haymond MW, Westland RE, Hall LD, Clemens AH, Service FJ. Control of blood sugar in insulin-dependent diabetes: comparison of an artificial endocrine pancreas, continuous subcutaneous insulin infusion, and intensified conventional insulin therapy. *N Engl J Med.* 1980 Dec 4; 303(23):1313-8.
- 8- Wahren J, Felig P, Hagenfeldt L. Physical exercise and fuel homeostasis in diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1978 Apr; 14(4):213-22.
- 9- Consoli A1, Kennedy F, Miles J, Gerich J. Determination of Krebs cycle metabolic carbon exchange in vivo and its use to estimate the individual contributions of gluconeogenesis and glycogenolysis to overall glucose output in man. *J Clin Invest.* 1987 Nov; 80(5):1303-10.
- 10-Gerich JE. Glucose counterregulation and its impact on diabetes mellitus. *Diabetes.* 1988 Dec; 37(12):1608-17.
- 11-Gumbiner B1, Polonsky KS, Beltz WF, Wallace P, Brechtel G, Fink RI. Effects of aging on insulin secretion. *Diabetes.* 1989 Dec; 38(12):1549-56.
- 12-Røder ME1, Schwartz RS, Prigeon RL, Kahn SE. Reduced pancreatic B cell compensation to the insulin resistance of aging: impact on proinsulin and insulin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jun; 85(6):2275-80.
- 13-Shimokata H1, Muller DC, Fleg JL, Sorkin J, Ziemba AW, Andres R. Age as independent determinant of glucose tolerance. *Diabetes.* 1991 Jan; 40(1):44-51.
- 14-Houmard JA, Weidner MD, Dolan PL, Leggett-Frazier N, Gavigan KE, Hickey MS, Tyndall GL, Zheng D, Alshami A, Dohm GL. Skeletal muscle GLUT4 protein concentration and aging in humans. *Diabetes.* 1995 May; 44(5):555-60.
- 15-Chen M, Bergman RN, Pacini G, Porte D Jr. Pathogenesis of age-related glucose intolerance in man: insulin resistance and decreased beta-cell function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985 Jan; 60(1):13-20.
- 16-Gama R1, Medina-Layachi N, Ranganath L, Hampton S, Morgan L, Marks V. Hyperproinsulinaemia in elderly subjects: evidence for age-related pancreatic beta-cell dysfunction. *Ann Clin Biochem.* 2000 May; 37 (Pt 3):367-71.
- 17-Standards of Medical Care in Diabetes 2014. *Diabetes Care* Volume 37, Supplement 1, January 2014.
- 18-Gaspard UJ1, Gottal JM, van den Brûle FA. Postmenopausal changes of lipid and glucose metabolism: a review of their main aspects. *Maturitas.* 1995 Apr; 21(3):171-8.
- 19-Rönnemaa T1, Laakso M, Pyörälä K, Kallio V, Puukka P. High fasting plasma insulin is an indicator of coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetic patients and nondiabetic subjects. *Arterioscler Thromb.* 1991 Jan-Feb; 11(1):80-90.

- 20-Rosenfield RL1, Barnes RB, Cara JF, Lucky AW. Dysregulation of cytochrome P450c 17 alpha as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril*. 1990 May; 53(5):785-91.
- 21-Adashi EY, Hsueh AJ, Yen SS. Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. *Endocrinology*. 1981 Apr; 108 (4):1441-9.
- 22-Book CB1, Dunaif A. Selective insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Sep; 84 (9):3110-6.
- 23-Lobo RA, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med*. 2000 Jun 20; 132(12):989-93.
- 24-Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy PF 2nd, Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jun; 88(6):2562-8.
- 25-Carmina E. Cardiovascular risk and events in polycystic ovary syndrome. *Climacteric*. 2009;12 Suppl 1:22-5.
- 26-Moran LJ1, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010 Jul-Aug; 16(4):347-63
- 27-Lambrinoudaki I. Cardiovascular risk in postmenopausal women with the polycystic ovary syndrome. *Maturitas*. 2011 Jan; 68(1):13-6.
- 28-Keating NL, Cleary PD, Rossi AS, Zaslavsky AM, Ayanian JZ. Use of hormone replacement therapy by postmenopausal women in the United States. *Ann Intern Med*. 1999 Apr 6; 130(7):545-53.
- 29-Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, Herrmann WL. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med*. 1975 Dec 4; 293(23):1164-7.
- 30-Santen RJ1, Allred DC, Ardoin SP, Archer DF, Boyd N, Braunstein GD, Burger HG, Colditz GA, Davis SR, Gambacciani M, Gower BA, Henderson VW, Jarjour WN, Karas RH, Kleerekoper M, Lobo RA, Manson JE, Marsden J, Martin KA, Martin L, Pinkerton JV, Rubinow DR, Teede H, Thiboutot DM, Utian WH; Endocrine Society. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jul; 95(7 Suppl 1):s1-s66.
- 31-Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab*. 2006 Sep; 8(5):538-54.
- 32-Mauvais-Jarvis F1, Clegg DJ, Hevener AL. The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis. *Endocr Rev*. 2013 Jun; 34(3):309-38.
- 33-Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jun; 88(6):2404-11.

- 34-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 Nov 7; 97(23):12729-34.
- 35-Clegg DJ, Brown LM, Woods SC, Benoit SC. Gonadal hormones determine sensitivity to central leptin and insulin. *Diabetes*. 2006 Apr; 55(4):978-87.
- 36-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 Dec; 7(4):375-89.
- 37-Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2000 Dec; 21 (6): 697-738.
- 38-Ohlson LO, Larsson B, Svärdsudd K, Welin L, Eriksson H, Wilhelmsen L, Björntorp P, Tibblin G. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes*. 1985 Oct; 34(10):1055-8.
- 39-Mizutani T1, Nishikawa Y, Adachi H, Enomoto T, Ikegami H, Kurachi H, Nomura T, Miyake A. Identification of estrogen receptor in human adipose tissue and adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Apr; 78(4):950-4.
- 40-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 Sep; 27(9):1020-7.
- 41-Park YW1, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*. 2003 Feb 24; 163(4):427-36.
- 42-Maiorana A1, Del Bianco C, Cianfarani S. Adipose Tissue: A Metabolic Regulator. Potential Implications for the Metabolic Outcome of Subjects Born Small for Gestational Age (SGA). *Rev Diabet Stud*. 2007 Fall; 4(3): 134-46.
- 43-Shimabukuro M1, Zhou YT, Levi M, Unger RH. Fatty acid-induced beta cell apoptosis: a link between obesity and diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Mar 3; 95(5):2498-502.
- 44-Jensen MD, Martin ML, Cryer PE, Roust LR. Effects of estrogen on free fatty acid metabolism in humans. *Am J Physiol*. 1994 Jun; 266 (6 Pt 1): E914-20.
- 45-Kim JH, Cho HT, Kim YJ. The role of estrogen in adipose tissue metabolism: insights into glucose homeostasis regulation. *Endocr J*. 2014 Nov 28; 61(11):1055-67.

- 46-Bryzgalova G, Lundholm L, Portwood N, Gustafsson JA, Khan A, Efendic S, Dahlman-Wright K. Mechanisms of antidiabetogenic and body weight-lowering effects of estrogen in high-fat diet-fed mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008 Oct; 295(4):E904-12.
- 47-Tiano JP, Mauvais-Jarvis F. Molecular mechanisms of estrogen receptors' suppression of lipogenesis in pancreatic  $\beta$ -cells. *Endocrinology*. 2012 Jul; 153(7):2997-3005.
- 48-Liu S, Le May C, Wong WP, Ward RD, Clegg DJ, Marcelli M, Korach KS, Mauvais-Jarvis F. Importance of extranuclear estrogen receptor-alpha and membrane G protein-coupled estrogen receptor in pancreatic islet survival. *Diabetes*. 2009 Oct; 58(10):2292-302
- 49-Sharma G, Prossnitz ER. Mechanisms of estradiol-induced insulin secretion by the G protein-coupled estrogen receptor GPR30/GPER in pancreatic beta-cells. *Endocrinology*. 2011 Aug; 152(8):3030-9.
- 50-Chu MC, Cosper P, Nakhuda GS, Lobo RA. A comparison of oral and transdermal short-term estrogen therapy in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Fertil Steril*. 2006 Dec; 86(6):1669-75.
- 51-Chu MC1, Cushman M, Solomon R, Lobo RA. Metabolic syndrome in postmenopausal women: the influence of oral or transdermal estradiol on inflammation and coagulation markers. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Nov; 199(5):526.e1-7.
- 52-Salpeter SR1, Cheng J, Thabane L, Buckley NS, Salpeter EE. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. *Am J Med*. 2009 Nov; 122(11):1016-1022.
- 53-Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998 Aug 19; 280(7):605-13.
- 54-Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Jul 17; 288(3):321-33.
- 55-Lizcano F, Guzmán G. Estrogen Deficiency and the Origin of Obesity during Menopause. *Biomed Res Int*. 2014; 2014:757461. doi: 10.1155/2014/757461. Epub 2014 Mar 6.
- 56-Lipscombe LL, Fischer HD, Yun L, Gruneir A, Austin P, Paszat L, Anderson GM, Rochon PA. Association between tamoxifen

- treatment and diabetes: a population-based study. *Cancer*. 2012 May 15; 118(10):2615-22.
- 57-Nagamani M, Szymajda A, Sepilian V, Urban RJ, Gilkison C. Effects of raloxifene on insulin sensitivity, beta-cell function, and hepatic insulin extraction in normal postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2008 Mar; 89 (3):614-9.
- 58-Biskobing DM. Update on bazedoxifene: a novel selective estrogen receptor modulator. *Clin Interv Aging*. 2007;2 (3):299-303.
- 59-Clarkson TB1, Ethun KF, Chen H, Golden D, Floyd E, Appt SE. Effects of bazedoxifene alone and with conjugated equine estrogens on coronary and peripheral artery atherosclerosis in postmenopausal monkeys. *Menopause*. 2013 Mar; 20(3):274-81.
- 60-Kim JH, Meyers MS, Khuder SS, Abdallah SL, Muturi HT, Russo L, Tate CR, Hevener AL, Najjar SM, Leloup C, Mauvais-Jarvis F. Tissue-selective estrogen complexes with bazedoxifene prevent metabolic dysfunction in female mice. *Mol Metab*. 2014 Jan 9; 3(2):177-90.