



Universidad
Zaragoza

TRABAJO FIN DE GRADO

**Revisión de los efectos de los
estrógenos en el sistema cardiovascular
de los hombres**

Review of oestrogens' effects on the cardiovascular
system of men

Autor: Miguel González Pérez

Director: Dr. José Octavio Alda Torrubia

ÍNDICE

1. RESUMEN/ABSTRACT	4
1.1. RESUMEN	4
1.2. ABSTRACT.....	4
2. INTRODUCCIÓN	5
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	6
4. ESTRÓGENOS: SÍNTESIS, TRANSPORTE Y MECANISMO DE ACCIÓN	6
4.1. Hormonas esteroideas	6
4.2. Colesterol: precursor de las hormonas esteroideas.....	7
4.2.1. Transporte de colesterol hasta la célula diana	7
4.3. Síntesis de hormonas esteroideas	8
4.3.1. Síntesis de estrógenos	9
4.4. Órganos sintetizadores de hormonas sexuales	9
4.4.1. Síntesis de estrógenos en varones.....	10
4.5. Transporte de estrógenos hasta la célula diana	10
4.6. Mecanismo de acción	11
4.6.1. Receptores de estrógenos.....	11
4.7. Eliminación de estrógenos	13
5. CONCENTRACIONES FISIOLÓGICAS DE ESTRADIOL EN HOMBRES Y MUJERES	13
5.1. Concentraciones en hombres.....	13
5.2. Concentraciones en mujeres.....	13
6. EFECTOS GENERALES DE LOS ESTRÓGENOS.....	14
6.1. Efectos de los estrógenos por órganos	14
7. EFECTOS DE LOS ESTRÓGENOS EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR DEL HOMBRE	16
7.1. Efectos sobre el corazón.....	16
7.2. Efectos sobre la tensión arterial	17
7.3. Efectos sobre músculo liso vascular	17
7.4. Efectos sobre función endotelial.....	18
7.5. Efectos antioxidantes	19
8. EFECTOS SOBRE EL PERFIL LIPÍDICO	21
9. GENISTEÍNA Y SUS EFECTOS ESTROGÉNICOS.....	21
10. RELACIÓN ENTRE NIVELES DE ESTRÓGENOS EN HOMBRES Y LA PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR	22
10.1. ECV y aterosclerosis	22
10.2. Fisiopatología de la aterosclerosis.....	23
10.3. Disfunción endotelial en el desarrollo de la aterosclerosis	23

10.4. Efecto de los estrógenos sobre la prevención de la aterosclerosis en hombres	24
11. CONCLUSIONES.....	25
12. BIBLIOGRAFÍA.....	26

1. RESUMEN/ABSTRACT

1.1. RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en hombres y mujeres. La incidencia es mayor en hombres que en mujeres premenopáusicas de la misma edad. Esta diferencia se atribuye a niveles mayores de estrógenos en mujeres premenopáusicas y sus efectos sobre el sistema cardiovascular, que protegen frente al desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Poco se sabe de los efectos de los estrógenos en el sistema cardiovascular de los hombres. La mayoría de los estudios sobre este tema van dirigidos a mujeres. Por ello, en este trabajo se revisan las últimas aportaciones sobre el papel de los estrógenos en el sistema cardiovascular de los hombres y su relación con la prevención de enfermedades cardiovasculares.

A partir de los datos recopilados podemos concluir que su papel no sirve en el tratamiento agudo de patologías cardiovasculares, pero que tienen una gran utilidad en la prevención de enfermedades cardiovasculares (ECV) como la aterosclerosis. La aterosclerosis es una causa frecuente de angina de pecho e infarto agudo de miocardio, por lo que se puede deducir que los estrógenos en el sistema cardiovascular de los hombres pueden ayudar en la prevención del desarrollo de estas dos patologías cardíacas.

Los estrógenos en el sistema cardiovascular previenen el desarrollo de la aterosclerosis mediante diversos mecanismos: previenen la disfunción endotelial, mejoran factores de riesgo cardiovascular y aumentan la expresión de genes antioxidantes.

Palabras clave: estrógenos, estradiol, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, infarto agudo de miocardio, disfunción endotelial, óxido nítrico, genisteína.

1.2. ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the main cause of mortality in men and women. Their incidence is higher in men than in premenopausal women of the same age. This difference is attributed to higher oestrogen levels in premenopausal women and their effects over the cardiovascular system, that help to avoid the development of cardiovascular diseases.

Little is known about the effects of oestrogens over the cardiovascular system of men. Most research on this topic are focused on women. For this reason, this paper reviews the last contributions to the role of oestrogens in the cardiovascular system of men and their relation to the prevention of cardiovascular diseases.

From the gathered data we can conclude that their role does not serve the acute treatment of cardiovascular diseases, but can have a great utility in the prevention of cardiovascular diseases (CVD) such as atherosclerosis. Atherosclerosis is a frequent cause of angina pectoris and acute myocardial infarction, therefore it can

be deduced that oestrogens in the cardiovascular system of men can help in preventing the development of these two heart diseases.

Oestrogens in the cardiovascular system prevent the development of atherosclerosis through several means: they prevent endothelial dysfunction, improve on cardiovascular risk factors and increase the expression of antioxidant genes.

Keywords: oestrogens, estradiol, cardiovascular disease, atherosclerosis, acute myocardial infarction, endothelial dysfunction, nitric oxide, genistein.

2. INTRODUCCIÓN

Se estima que en España en el año 2013 hubo un total de 115.752 casos de SCA (74.078 en hombres y 41.674 en mujeres). Del total de casos de SCA, 99.823 fueron casos de IAM, de los que fallecieron 38.633 en los primeros 28 días. (1)

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de mortalidad en hombres y mujeres. Las mujeres premenopáusicas presentan una menor incidencia de ECV que los hombres de la misma edad. En mujeres posmenopáusicas (momento en el que hay cese de la función ovárica y disminuyen los estrógenos) las tasas de ECV son parecidas a las de los varones. El aumento de la incidencia de ECV en posmenopáusicas se relaciona con la disminución de los niveles de estrógenos, lo que indica efectos cardiovasculares beneficiosos por parte de estas hormonas. Los estrógenos están involucrados en los efectos protectores del género en el sistema cardiovascular y en la expresión de genes asociados a longevidad. La protección cardiovascular de los estrógenos en mujeres está mediada principalmente por el estradiol. (2-7)

Las primeras manifestaciones clínicas de la aterosclerosis en arterias coronarias se inician de 10 a 15 años más tarde en mujeres que en hombres. La aterosclerosis coronaria se presenta en el 25% de los varones y el 13% de las mujeres estadounidenses de entre 30-34 años. En mujeres de entre 60-64 años, la incidencia de ECV es todavía menor que en hombres de la misma edad, lo que indica que la exposición previa y prolongada a estrógenos puede proteger durante años posteriores a la menopausia. En la menopausia, después de una ovariectomía quirúrgica o en situaciones de deterioro funcional de los ovarios, estas diferencias entre sexos desaparecen. La menopausia se asocia a cambios en el perfil lipídico: aumento de colesterol total, de LDL y de triglicéridos, y descenso de HDL. (6) Estudios en arterias subcutáneas aisladas de mujeres posmenopáusicas sanas que no reciben THS, presentan una función endotelial alterada, que mejora al tratar los vasos aislados con estradiol. (8) La deficiencia de estrógenos en posmenopáusicas puede acelerar la

SCA: síndrome coronario agudo.

IAM: infarto agudo de miocardio.

ECV: enfermedad cardiovascular.

LDL: lipoproteínas de baja densidad.

HDL: lipoproteínas de alta densidad.

THS: terapia hormonal sustitutiva.

progresión de aterosclerosis y aumenta la incidencia de ECV. Estos datos indican que los estrógenos endógenos enlentecen el desarrollo de ECV. (6)

Siendo que todos los varones tienen estrógenos en su plasma, poco se sabe de sus funciones.

Dada la poca investigación realizada sobre las funciones de los estrógenos en varones, muchas veces tenemos que inferir su importancia a partir de lo que conocemos en mujeres. En este trabajo se revisan las últimas aportaciones sobre el papel de los estrógenos en el sistema cardiovascular de los hombres.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión bibliográfica sobre los efectos de los estrógenos en el sistema cardiovascular de varones mediante la búsqueda de información en artículos científicos y libros.

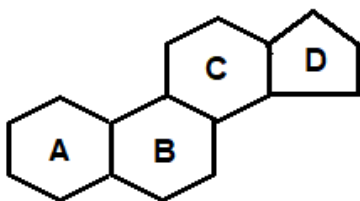
En total se han revisado 36 fuentes (véase bibliografía): 26 artículos científicos y 10 libros. La base de datos utilizada ha sido PubMed.

4. ESTRÓGENOS: SÍNTESIS, TRANSPORTE Y MECANISMO DE ACCIÓN

4.1. Hormonas esteroideas

Los estrógenos naturales son compuestos de 18 carbonos que se caracterizan por tener el anillo A aromatizado con un grupo hidroxilo en el carbono 3. (9)

Los estrógenos son hormonas sexuales esteroideas. Los esteroides son un tipo de lípidos que actúan como hormonas. Son derivados oxidados de los esteroides. Poseen una estructura cíclica, a diferencia del resto de lípidos que tienen una estructura lineal. Todos presentan un anillo tetracíclico llamado núcleo esteroide, formado por tres anillos de ciclohexano y uno de ciclopentano unidos. (10, 11)



Modificado de (10)

Las hormonas esteroideas son moléculas señal que regulan un gran número de funciones en el organismo. Se dividen en hormonas adrenocorticales (o de la corteza suprarrenal) y hormonas sexuales. (11)

La corteza suprarrenal produce más de 50 hormonas y se divide en tres zonas: la zona glomerular produce mineralocorticoides, que regulan las concentraciones de electrolitos en sangre (fundamentalmente aldosterona); la zona fascicular sintetiza

ECV: enfermedades cardiovasculares.

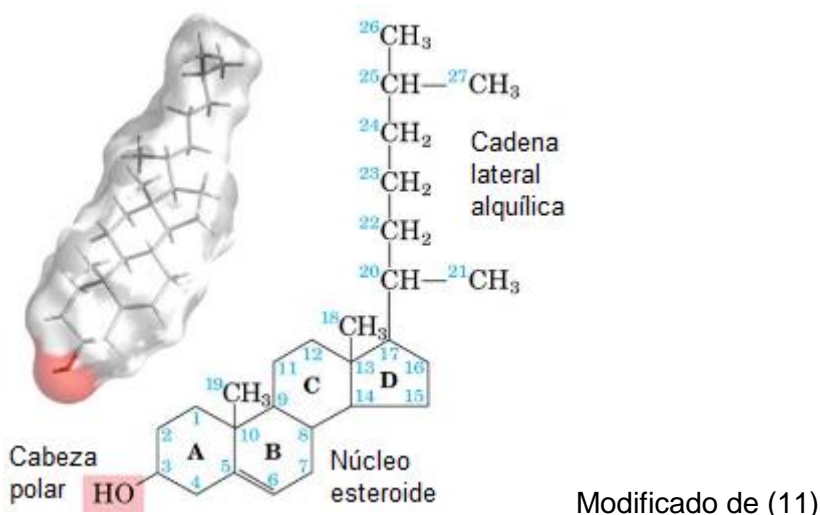
glucocorticoides, que regulan el metabolismo de los glúcidos (principalmente el cortisol); y la zona reticular forma andrógenos.(11)

Las hormonas sexuales se forman principalmente en las gónadas masculinas y femeninas y en la placenta. Incluyen la progesterona, andrógenos y **estrógenos**. (11, 12)

4.2. Colesterol: precursor de las hormonas esteroideas

Las hormonas esteroideas se forman a partir del colesterol en varios tejidos endocrinos. El colesterol es un compuesto de 27 carbonos, los cuales provienen de un solo precursor: el acetato. En uno de sus extremos tiene una cola hidrocarbonada, y en el otro hay un grupo hidroxilo. (10, 11)

El colesterol es el esteroide más cuantioso y una molécula esencial en animales, incluido el ser humano. Todos los tejidos animales en crecimiento requieren colesterol para la formación de sus membranas celulares, es precursor de ácidos biliares, es precursor de la vitamina D y otros órganos (corteza suprarrenal y gónadas principalmente) lo utilizan para la síntesis de hormonas esteroideas, como ya se ha mencionado. (10, 11)



4.2.1. Transporte de colesterol hasta la célula diana

El colesterol y los ésteres de colesterol son transportados desde el tejido de origen (fundamentalmente hígado) hasta los tejidos diana donde serán almacenados, consumidos o transformados en hormonas esteroideas. Para ello son transportados en el torrente sanguíneo en forma de lipoproteínas plasmáticas, que son macromoléculas esféricas formadas por proteínas transportadoras específicas (llamadas apolipoproteínas) y por combinaciones diversas de colesterol, ésteres de colesterol, fosfolípidos y triglicéridos. Hay diversos tipos de lipoproteínas, con distintas funciones, diferentes composiciones de lípidos y apolipoproteínas, y diferentes densidades. Estos tipos no son estáticos, sino que cambian continuamente de un tipo a otro. (11)

En el plasma de ser humano hay 10 apolipoproteínas diferentes. Estas proteínas cumplen una función de señalización (dirigiendo las lipoproteínas a sus tejidos diana) y otra función de activación de enzimas (para que las enzimas ejerzan su función sobre las lipoproteínas). (11)

Las lipoproteínas con mayor proporción de colesterol y ésteres de colesterol son las LDL o lipoproteínas de baja densidad. La apoB-100 es su principal apolipoproteína. Las LDL tienen como función el transporte del colesterol hasta los tejidos extrahepáticos que tienen receptores de membrana específicos (receptores de LDL) que reconocen a la apoB-100. Estos receptores permiten la captación del colesterol y ésteres de colesterol por parte de la célula diana (en este caso en una célula productora de hormonas sexuales). (11)

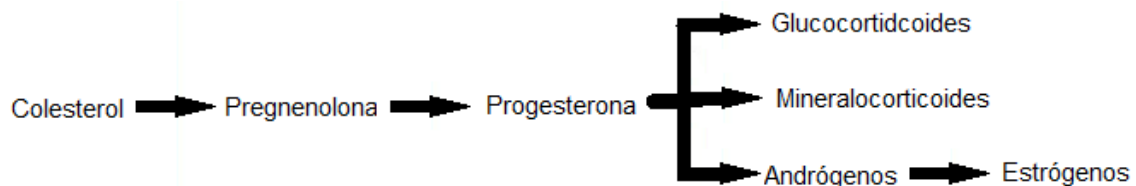
Las LDL se unen a sus receptores, esta unión da comienzo a la endocitosis, que introduce a la LDL y a su receptor asociado al interior de la célula dentro de un endosoma (este proceso es una endocitosis facilitada por receptor). (11) Estos endosomas se fusionan con los lisosomas, que contienen enzimas (esterasas y proteasas). Las esterasas hidrolizan los ésteres de colesterol y se liberan ácidos grasos y colesterol no esterificado al citosol. Las proteasas degradan a la apoB-100 en aminoácidos, que son también liberados al citosol. (11, 13) El receptor de LDL no se degrada y vuelve a la membrana celular para volver a realizar su función de captar LDL al interior de la célula. (11)

4.3. Síntesis de hormonas esteroideas

En la síntesis de hormonas esteroideas, el colesterol pierde la cadena lateral del anillo D y se introducen átomos de oxígeno para formar grupos ceto e hidroxilo. Todas estas reacciones para la síntesis de hormonas esteroideas son catalizadas por varias enzimas. (9, 11)

Las células de los tejidos que producen hormonas esteroideas tienen receptores de LDL para captar ésteres de colesterol y colesterol. Las LDL entran en la célula por endocitosis facilitada, son procesadas en los lisosomas y el colesterol no esterificado se libera en el citosol. (9, 11)

A partir del colesterol se forman los **progestágenos**, a partir de éstos se sintetizan **mineralocorticoides**, **glucocorticoides** y **andrógenos**. Finalmente, a partir de los andrógenos se sintetizan los **estrógenos**. La formación de un tipo u otro de hormonas depende de la célula diana a la que llegue el colesterol. Cada tejido endocrino productor de hormonas esteroideas expresa diferentes enzimas. Según las enzimas que se expresen en la célula diana, el colesterol se transformará en uno u otro tipo de hormonas esteroideas. (9-11)



Modificado de (11)

LDL: lipoproteínas de baja densidad.

4.3.1. Síntesis de estrógenos

A continuación, se explica de forma simplificada la síntesis de estrógenos a partir de colesterol con las enzimas que intervienen en el proceso.

a) Progestágenos

El **colesterol** se transforma **pregnenolona** al romperse su cadena lateral, por la acción de la **desmolasa**. La pregnenolona es el precursor común de todas las hormonas esteroideas. (9, 11) La **pregnenolona** se convierte en **progesterona** por la acción de dos enzimas: 3beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa y delta4,5-isomerasa tipo II. (9, 11, 13). La pregnenolona y la progesterona son transformadas (por la acción de la enzima 17alfa-hidroxilasa) en **17-hidroxipregnenolona** y **17-hidroxiprogesterona**, respectivamente. (9, 11)

b) Andrógenos

La 17-hidroxipregnenolona y 17-hidroxiprogesterona se convierten (por la acción de la 17,20 liasa) en **DHEA** y **androstendiona**, respectivamente. (9, 11) La DHEA y androstendiona se transforman (por la acción de la 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa) en **androstendiol** y **testosterona**, respectivamente. (9, 11) La testosterona se convierte en **DHT** por la acción de la 5alfa-reductasa. (5)

c) Estrógenos

La androstendiona y la testosterona se convierten en **estrone** y **estradiol**, respectivamente, por la acción de la enzima **aromatasa**. (5, 9, 11-14) La aromatasa (CYP19A1) es una enzima NADPH citocromo 450 reductasa. (5) Esta enzima produce la aromatización del anillo A de los andrógenos. (9) Además, la **estrone** se puede convertir en **estradiol** por la acción de la enzima 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa. (9)

4.4. Órganos sintetizadores de hormonas sexuales

- Andrógenos

Los principales andrógenos son la testosterona y la DHT, esta última es el andrógeno más potente. (12)

La testosterona en hombres se sintetiza principalmente en las células de Leydig del testículo. Los niveles circulantes de testosterona son unas diez veces mayores en el varón que en la mujer. (12) En las mujeres los andrógenos se producen en grandes cantidades en las células tecales y en el cuerpo lúteo (ambos presentes en ovario), a partir de los cuales se sintetizan los estrógenos también en el ovario. (9)

- Estrógenos

Los principales estrógenos son el **estradiol** (17beta-estradiol), la **estrone** y el **estriol** (16-hidroxiestradiol), con potencia decreciente en este orden. (12) El estrógeno más importante es el estradiol. (15)

DHEA: dehidroepiandrosterona.
DHT: dihidrotestosterona.

En las mujeres durante el ciclo menstrual la mayor cantidad de estradiol se produce en las células de la granulosa del ovario por la aromatización de androstenediona a estrona, y ésta última se transforma en estradiol por la acción de la 17beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa. Una pequeña parte de estradiol es producida por la corteza suprarrenal. (9)

Otro estrógeno importante es la estrona. No realiza una función destacada en el ciclo menstrual, ya que el 95% de la producción de estrógenos en ovario es estradiol. La estrona es el estrógeno más abundante en la menopausia. Procede de la conversión periférica en tejido celular subcutáneo de la androstendiona (esta última hormona formada en las células tecales ováricas y en glándula suprarrenal).

El estrógeno más abundante en orina es el estriol (16-hiroxiestradiol), que es un metabolito periférico del estradiol y la estrona. (9, 13)

4.4.1. Síntesis de estrógenos en varones

El varón produce pequeñas cantidades de estrógenos en comparación a la mujer (una quinta parte de la cantidad formada por mujeres no gestantes). (15) Los estrógenos en varones provienen de la **producción testicular** (aproximadamente el 20%) y de la **aromatización periférica** de la testosterona y la androstendiona (el 80% restante). (5)

La fuente principal de estrógenos circulantes en mujeres son los ovarios, pero en los hombres, los testículos producen solamente el 20% de los estrógenos circulantes (5). La producción de estrógenos a nivel testicular es realizada principalmente por las células germinales testiculares y por el esperma del epidídimo. Las células germinales expresan aproximadamente el 60% de la aromatasa testicular total. (5) También se forma estradiol a partir de la testosterona en las células de Sertoli. (12, 15)

El 80% restante de estrógenos circulantes en varón se forma a partir de la aromatización periférica de la testosterona y de la androstendiona en otros tejidos del organismo (tejido adiposo, cerebro, piel y hueso). En este proceso, la testosterona y la androstendiona se transforman en estradiol y en estrona, respectivamente. (5, 12, 15)

4.5. Transporte de estrógenos hasta la célula diana

Las hormonas esteroideas se transportan por la circulación sanguínea (unidas a proteínas transportadoras) desde el sitio de síntesis hasta las células diana, en las que entran, se unen a proteínas receptoras específicas en el núcleo y desencadenan cambios en la expresión génica y, por lo tanto, en el metabolismo. Debido a la alta afinidad entre las hormonas y el receptor, son suficientes concentraciones muy bajas de hormonas para desencadenar el efecto en los tejidos diana. (11)

La **testosterona** es transportada en la sangre unida a proteínas (98-99%), la mayoría unida a SHBG y una pequeña parte unida a la albúmina. El 1-2% restante se transporta libre. (12)

El **estradiol** circula en el torrente sanguíneo también unido a proteínas (97-98%). Se une (con menor afinidad que la testosterona) a la SHBG en un 40% del total,

SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales.

y el 58% restante se une a la albúmina. El 2-3% restante circula libre, en forma biológicamente activa. (9) La vida media del estradiol es de unas 3 horas. (6)

Esta **parte libre** de las hormonas esteroideas es la que se introduce en la célula diana (solo ciertos tipos celulares tienen receptores para ellas en diversos tejidos del organismo), se une al receptor específico y ejerce su función biológica. (9, 12)

4.6. Mecanismo de acción

Las hormonas esteroideas son moléculas pequeñas e hidrofóbicas que por difusión pasiva atraviesan la membrana plasmática de las células diana y se unen a sus receptores intracelulares específicos. Estos receptores son proteínas reguladoras de la expresión génica moduladas por ligando (el ligando en este caso son las hormonas esteroideas). Las hormonas esteroideas al unirse a su receptor, forman el complejo hormona-receptor que modifica la transcripción génica y da lugar a toda una serie de fenómenos bioquímicos que conducen al efecto biológico. (9, 16)

Los receptores nucleares se ligan a secuencias específicas de DNA adyacentes a los genes regulados por las hormonas esteroideas. Los receptores inactivos están unidos a complejos proteicos inhibidores. La unión a la hormona esteroidea altera la conformación del receptor, provocando su separación del complejo inhibidor y haciendo que el receptor se ligue a proteínas coactivadoras que activan la transcripción génica. (16)

Las respuestas a las hormonas esteroideas están definidas por la naturaleza de la célula diana y por la naturaleza de la molécula señal. (16)

Los receptores de las hormonas esteroideas actúan como factores de transcripción, pero también como factores capaces de modular (fuera del núcleo) diferentes vías de transducción. (12) A veces los receptores nucleares también se localizan en la superficie celular donde actúan a través de mecanismos diferentes a los descritos. (16)

4.6.1. Receptores de estrógenos

Los receptores esteroideos, entre ellos los receptores de estrógenos, forman parte de una gran familia de factores de transcripción, conocida como "Familia de Receptores Nucleares Hormonales". (9, 14)

Los receptores de estrógenos (ER) están unidos a otras proteínas que imposibilitan su unión a la cromatina y las mantiene inactivas. (9, 17)

La unión del estrógeno con el dominio de interacción del receptor induce un cambio conformacional en el ER, que provoca su separación de las proteínas reguladoras. Debido a este cambio conformacional, el ER se une a otro complejo estrógeno-ER, por lo que se forma un dímero, que es la forma activa. (9, 17)

ER: receptor de estrógeno.

Mencionar que la testosterona a través de la conversión local a estrógeno, también puede activar los ER. En cambio la DHT, al ser un andrógeno puro, no es capaz de esto. (14)

Los ER tienen una zona con cuatro residuos de cisteína cada uno con un átomo de zinc. Una vez en su forma activa, esta zona de átomos de zinc se une a elementos de respuesta a estrógenos (ERE), que son secuencias cortas de DNA presentes en los promotores de genes diana específicos (genes sensibles a estrógenos), provocando la activación o inhibición de la transcripción de dichos genes. (9, 14, 18)

Al igual que las mujeres, los hombres también poseen ER. Existen tres subtipos principales de ER: **receptor de estrógeno 1 (ESR1) o receptor de estrógeno alfa (ER-alfa)**, el **receptor de estrógeno 2 (ESR2) o receptor de estrógeno beta (ER-beta)** y el **receptor de estrógeno acoplado a proteínas G o GPR30 o GPER**. (5, 6)

ER-alfa y ER-beta son receptores **nucleares** (14), mientras que el GPER se encuentra en **membrana y retículo endoplásmico** y tiene menor afinidad por el estradiol que los dos primeros. (5)

La mayoría de las células de mamíferos expresan ER. Los receptores ER-alfa y ER-beta comparten dominios estructurales comunes e idéntico mecanismo de acción, pero se diferencia en su distribución tisular (en algunos tejidos la expresión de ambas es similar, mientras que en otros predomina un subtipo). (19) ER-alfa y ER-beta están codificados por distintos genes que están en los cromosomas 6 (q24-q27) y 14 (q21-122), respectivamente. (6, 9)

Estos receptores se expresan en órganos reproductivos y no reproductivos.(5) En cuanto a su distribución tisular, el ER-alfa presenta una expresión alta o moderada en hipófisis, riñón, epidídimo y glándulas suprarrenales. La expresión de ER-beta es alta o moderada en cerebro, próstata, pulmón y vejiga. Existe una coexpresión de ambos en hueso, testículo, ovario, útero, mama y vasos sanguíneos (en endotelio y músculo liso vascular). (6, 9)

Además de actuar a través de ER nucleares (alfa y beta) y producir efectos genómicos, los estrógenos también pueden interactuar con **receptores de membrana (como el GPER)** e inducir **efectos no genómicos**. Estos receptores de membrana (mediante la activación de cascadas de señalización intracelular) median algunas de las acciones rápidas no genómicas que los estrógenos desempeñan sobre el sistema vascular, útero, hueso, páncreas endocrino y otros órganos. (9, 14, 17)

En cuanto al receptor de estrógeno acoplado a proteínas G (**GPER**), funciona como un ER o coopera en la activación de ER. A diferencia de los otros dos receptores nucleares (ER-alfa y ER-beta), es responsable de **vías de acción rápidas no genómicas**. Tampoco comparte una estructura similar con los otros dos receptores. La activación de GPER produce un aumento intracelular de calcio y fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K). Su gen se localiza en el cromosoma 7 (p22). (5, 6, 9)

ER: receptor de estrógeno.
DHT: dihidrotestosterona.

4.7. Eliminación de estrógenos

La inactivación de los estrógenos es llevada a cabo por las enzimas sulfotransferasas que transforman los estrógenos en sulfoconjugados, cuya actividad biológica queda reducida (metabolitos inactivos) y se eliminan por la orina y la bilis. Esta enzima es abundante en hígado y otros órganos.

En hombres, las mayores concentraciones de sulfotransferasa se hallan en testículos (de forma casi exclusiva en las células de Leydig). La sulfotransferasa también se encuentra en epidídimo y conducto deferente. La sulfotransferasa protege del exceso de estrógenos y sus posibles efectos biológicos. (5, 13) Su expresión disminuye con la edad. (5)

5. CONCENTRACIONES FISIOLÓGICAS DE ESTRADIOL EN HOMBRES Y MUJERES

Análisis	Líquido	Unidades	Método
Estradiol			
Premenopáusica	Plasma, suero	23-361 pg/ml	Inmunoanálisis
Posmenopáusica	Plasma, suero	<30 pg/ml	Inmunoanálisis
Mujer prepuberal	Plasma, suero	<20 pg/ml	Inmunoanálisis
Varón adulto	Plasma, suero	<50 pg/ml	Inmunoanálisis

Modificado de (20)

5.1. Concentraciones en hombres

En hombres, las concentraciones de **estradiol** normales son inferiores a 50 pg/ml.(20) En hombres, las concentraciones de **testosterona** en sangre son de aproximadamente unas cien veces mayores que las de estradiol. Los niveles de testosterona disminuyen con la edad en hombres, mientras que los de **estradiol aumentan con la edad.** (5)

La **testosterona** biodisponible disminuye en hombres mayores debido a la disminución de la producción testicular y al aumento de los niveles de SHBG que, al unirse con testosterona, baja la testosterona circulante libre. (5)

El **estradiol** libre aumenta con la edad debido a que la expresión de sulfotransferasa disminuye con la edad, lo que puede (junto con la disminución de la testosterona asociada a la edad) contribuir al aumento del estradiol en suero y al descenso de la relación testosterona/estradiol en hombres mayores. Otro motivo es que con la edad aumenta el tejido adiposo, que expresa aromatasa. (5)

5.2. Concentraciones en mujeres

En cuanto a las mujeres, los niveles circulantes de estrógenos y progesterona dependen de la función de los ovarios. Las concentraciones de estrógenos cambian a lo largo de un ciclo menstrual y entre mujeres pre y posmenopáusicas.

SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales.

- **Mujer premenopáusicas**

En mujer fértil con ciclos normales, los niveles de estrógenos varían a lo largo del ciclo menstrual:

- a) Fase menstrual (del día 1 al 4 del ciclo). En esta fase la concentración de estrógenos es baja.
- b) Fase folicular o preovulatoria (del día 5 al 13 del ciclo). En el transcurso de esta fase la secreción diaria aumenta progresivamente, con niveles de estrógenos de alrededor de 30 pg/ml en la fase folicular temprana hasta alcanzar un pico máximo de unos 300 pg/ml en la fase periovulatoria (el mayor pico de todo el ciclo menstrual, un día antes del pico de LH).
- c) Fase lútea o postovulatoria (del día 14 al 28 del ciclo). En los 2-3 días siguientes a la ovulación, los niveles de estrógenos descienden marcadamente. Luego la concentración de estrógenos vuelve a aumentar hasta un nuevo pico de unos 200 pg/mL a los 5-7 días siguientes a la ovulación (no tan elevado como el pico de la fase folicular), tras el cual la concentración vuelve a descender hasta el final de esta fase e inicio de la fase menstrual. (9, 12, 13)

- **Mujeres posmenopáusicas**

En mujeres posmenopáusicas, los niveles de estradiol disminuyen a unos 10-40 pg/ml. (12)

6. EFECTOS GENERALES DE LOS ESTRÓGENOS

Los estrógenos ejercen una enorme variedad de acciones sobre diversos tejidos del organismo. (9)

El desarrollo de ratones *knockout* o KO (modificados mediante ingeniería genética para inactivar uno o más genes) permite el estudio de los efectos de los estrógenos en tejidos específicos mediante la inactivación del receptor que se desee. Por ejemplo, existen ratones **Esr1KO, Esr2KO y Cyp19KO**, los cuales no expresan **ER-alfa, ER-beta y aromatasa, respectivamente**. Otro tipo son los ratones *knockout* condicionales, en los que la inactivación del gen se produce en un solo tejido o tipo celular concreto. Esto permite mantener el gen funcional en el resto del animal y estudiar la función del gen de manera más específica.(5)

6.1. Efectos de los estrógenos por órganos

- **Hueso**

En ambos sexos, regulan el crecimiento de los huesos largos (esenciales para el pico de crecimiento puberal), pero cierran el cartílago de conjunción por lo que a la larga detienen el crecimiento (este cierre es más precoz en mujeres). También mantienen la densidad ósea (mediante el aumento de la absorción intestinal y la reabsorción renal de calcio) (9, 12)

- **Músculo esquelético**

El músculo esquelético expresa ER-alfa y ER-beta tanto en hombres como mujeres. El aumento de las demandas funcionales por entrenamiento de resistencia aumenta la expresión de ambos receptores. (5)

Los estrógenos tienen efectos anabólicos en el músculo esquelético masculino, como pasa de forma similar en la THS en mujeres posmenopáusicas. (5)

- **Hígado**

Los estrógenos regulan la homeostasis de lípidos, glucosa y colesterol en hígado. Los efectos del estradiol sobre el hígado se llevan a cabo fundamentalmente a través de ER-alfa, el ER hepático principal en ambos sexos. Ratones macho *knockout* para ER-alfa (Esr1KO) presentan intolerancia a la glucosa, alteración del metabolismo del glucógeno hepático y aumento de la trigliceridemia en ayunas, lo que indica que el hígado es un objetivo importante de los efectos del estradiol sobre el metabolismo. Además, hay un aumento de las concentraciones de estradiol tras una hepatectomía parcial y el estradiol mantiene la proliferación y regeneración de hepatocitos en ratones machos. (5)

Los estrógenos en hígado disminuyen la esteatosis hepática. Actúan directamente en el hígado reduciendo su contenido en triglicéridos a través de ER-alfa. También aumentan el transporte reverso de colesterol (eliminación de colesterol a través de las heces). A través de este papel en el transporte reverso de colesterol, el estrógeno protege de la aterosclerosis. (21)

Mencionar también que los estrógenos y la genisteína (isoflavona con actividad estrogénica) aumentan la expresión de la apolipoproteínaA1, que es la apolipoproteína principal en la composición del colesterol HDL. (22)

- **Tejido adiposo blanco y metabolismo**

Los estrógenos son reguladores importantes del tejido adiposo en ambos sexos. El tejido adiposo expresa ER-alfa y ER-beta tanto en mujeres como en hombres. El aumento de los depósitos de grasa en mujeres posmenopáusicas se revierte mediante la THS. (5)

En cuanto a los hombres, hay varios estudios que indican que los estrógenos regulan los depósitos de tejido adiposo y el metabolismo. Hombres con déficit de aromatasa y ratones machos Esr1KO y Cyp19KO presentan aumento del tejido adiposo y alteraciones del metabolismo similares, lo que muestra que la señalización estradiol/ER-alfa regula el metabolismo y los depósitos de tejido adiposo en hombres. (5)

El hipotálamo y la hipófisis (órganos asociados con la saciedad, alimentación y regulación del peso corporal) también expresan ER-alfa y ER-beta en ambos sexos. (5)

- **Células beta pancreáticas**

La DM es más frecuente en varones que en mujeres, las cuales parecen estar protegidas. Los estrógenos tienen efectos beneficiosos sobre la función de las células beta del páncreas y la incidencia de la DM. Ejercen sus efectos sobre la apoptosis de

THS: terapia hormonal sustitutiva.
DM: diabetes mellitus.

células beta, su contenido en insulina, la expresión del gen de la insulina y la liberación de insulina. (5)

Las células de los islotes poseen ER-alfa, ER-beta y GPER, con predominio del ER-alfa. Los productos químicos que dañan a las células beta causan mayor lesión en ratones *Esr1KO*, lo que indica que los estrógenos juegan un papel protector en las células beta. Los estrógenos también estimulan la proliferación de células precursoras de los islotes. (5)

- **Órganos reproductores masculinos**

Los ER funcionales están presentes durante el desarrollo de los órganos reproductores masculinos en la etapa ambisexual temprana, ya que la exposición temprana a estrógenos endógenos o exógenos produce anomalías reproductivas. (5)

- **Próstata**

Durante el desarrollo de la próstata, los estrógenos modulan la morfogénesis ramificada y la diferenciación epitelial. (5)

Niveles de estrógenos elevados en hombres mayores pueden producir crecimiento prostático. (5)

- **Espermatogénia**

Sin estrógenos, la función reproductora fracasaría en varones. (12) Los estrógenos son fundamentales para el proceso de la espermatogénesis. (12, 15)

7. EFECTOS DE LOS ESTRÓGENOS EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR DEL HOMBRE

Los hombres expresan aromatasa y ER en su sistema cardiovascular, tanto en corazón como en capas arteriales (endotelio y células de músculo liso vascular). (2, 5, 6, 9, 23)

7.1. Efectos sobre el corazón

- **Inhiben la hipertrofia cardíaca**

El estradiol tiene efectos inhibitorios sobre la hipertrofia cardíaca. Los hombres generan una hipertrofia y fibrosis más severas después de una constricción de la aorta transversa en comparación con las mujeres. Ratones machos *GperKO* y *Esr2KO* presentan hipertrofia ventricular a los 5 y 6 meses de edad, respectivamente, y el estradiol disminuye esta hipertrofia cardíaca. Además, los ratones machos *GperKO* tienen una función cardíaca reducida. Los niveles cardíacos de estradiol y la

Esr1KO: ratón *knockout* que no expresa el receptor de estrógeno alfa.

ER: receptor de estrógeno.

GperKO: ratón *knockout* que no expresa el receptor de estrógeno acoplado a proteínas G.

Esr2KO: ratón *knockout* que no expresa el receptor de estrógeno beta.

expresión de aromatasa disminuyen en ratones machos con insuficiencia cardíaca, mientras que la administración de estradiol restaura las fracciones de eyección, inhibe la hipertrofia y fibrosis cardíacas y reduce la angiogénesis. (5)

- **Protección del corazón tras una lesión por isquemia/reperfusión**

En ratones machos, los agonistas de ER-alfa y ER-beta son eficaces en la protección del corazón tras una lesión por isquemia/reperfusión. Un agonista puro de GPER protege al corazón de lesiones por isquemia/reperfusión y aumenta la tasa de recuperación en hombres. (5)

Curiosamente, el efecto cardioprotector del anestésico desflurano después de una lesión por isquemia/reperfusión supone el aumento de la aromatasa en el corazón. La inhibición de la aromatasa elimina los efectos protectores del desflurano, y se produce un incremento del tamaño del infarto de miocardio. (5)

Parece ser que el efecto cardioprotector del estradiol después de una lesión por isquemia/reperfusión sucede al disminuir las especies reactivas de oxígeno y al reducirse el manejo intracelular de calcio. (5)

7.2. Efectos sobre la tensión arterial

La hipertensión arterial es menos frecuente en mujeres premenopáusicas que en hombres de la misma edad. Sin embargo, las mujeres posmenopáusicas presentan tasas de hipertensión iguales o más altas que los hombres. (5)

Esta diferencia de tensiones entre ambos sexos puede ser explicada por algunos efectos de los estrógenos sobre el sistema cardiovascular, como la inhibición de la contracción y proliferación de músculo liso vascular y el aumento de la producción de NO, que se explican más adelante.

El consumo crónico de leche de soja (la cual contiene genisteína, una isoflavona con actividad estrogénica) genera un descenso modesto pero significativo de la tensión arterial en hombres y mujeres diagnosticados de hipertensión esencial. (24)

7.3. Efectos sobre músculo liso vascular

Los estrógenos producen efectos en los vasos sanguíneos mediante mecanismos genómicos y no genómicos y estos efectos están mediados a través de ER, que se expresan en las células del músculo liso vascular (CMLV). Los estrógenos inhiben la contracción de las CMLV por diferentes mecanismos: inhiben canales de calcio (lo que disminuye el calcio intracelular) y activan canales de potasio (ambos presentes en CMLV), inhiben la proteína quinasa C e inhiben la vía de señalización Rho/Rho-quinasa. También disminuyen el crecimiento y proliferación de las CMLV y la síntesis de colágeno. (5, 6, 9, 17)

GPER: receptor de estrógeno acoplado a proteínas G.
ER: receptor de estrógeno.

7.4. Efectos sobre función endotelial

- Endotelio

El endotelio vascular es un órgano que posee una gran variedad de funciones homeostáticas importantes. Entre estas funciones se incluye: el control de la trombosis y trombólisis, las interacciones entre plaquetas y los leucocitos con la pared vascular, crecimiento y remodelación vascular, el intercambio de moléculas entre el plasma y tejidos y la regulación del tono vascular a través de la producción y liberación de sustancias vasodilatadoras (por ejemplo, NO) y vasoconstrictoras (por ejemplo, endotelina-1). (25-27)

Como ya se ha mencionado, el endotelio de arteria humana expresa aromatasa y ER. (2)

- Efectos vasodilatadores de los estrógenos sobre el endotelio

Los estrógenos modulan la producción, liberación y actividad de factores vasoactivos derivados del endotelio. Los estrógenos producen vasodilatación dependiente del endotelio al aumentar el NO, la prostaciclina y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF) y al disminuir la expresión de endotelina-1. (5, 6, 17)

Los estrógenos aumentan la producción de NO y de prostaciclina al estimular la expresión de las enzimas eNOS y prostaciclina sintasa (IGP), respectivamente. (5, 6, 17, 28)

El NO es una molécula endógena lipofílica que actúa como mensajero intracelular y transcelular. Es un radical libre (molécula inestable que se une al oxígeno formando nitritos y nitratos) que interviene en diferentes procesos fisiológicos y patológicos. Es un **potente vasodilatador** dependiente del endotelio (reduce la concentración de calcio intracelular, lo que produce relajación vascular). (25). Se le conocía previamente como el factor relajante derivado del endotelio (EDRF). (14)

En humanos, la vasodilatación mediada por flujo y la producción de NO varían durante el ciclo menstrual y aumentan con suplementos de estradiol en mujeres posmenopáusicas, lo que indica que los estrógenos mejoran la función vascular dependiente de eNOS en mujeres. La administración de estrógenos también mejoran la función vascular dependiente de eNOS en transexuales de hombres a mujeres, lo que indica que este efecto de los estrógenos está presente en varones también. (14)

Las concentraciones bajas de NO, normalmente producidas por la enzima eNOS, son beneficiosas para el sistema cardiovascular. Por otro lado, las concentraciones altas generadas en condiciones fisiopatológicas por la iNOS contribuyen a la disfunción endotelial, excesiva vasodilatación y daño tisular. El NO previene la **agregación plaquetaria, la proliferación del músculo liso vascular y la adhesión endotelial de los leucocitos**. La alteración de la producción de NO

NO: óxido nítrico.

ER: receptor de estrógeno.

eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial.

iNOS: óxido nítrico sintasa inducible.

está implicado en ECV como la aterosclerosis, hipertensión, vasoespasma cerebral y vasoespasma coronario. (25)

- **Regulación del NO por los estrógenos**

Entre los numerosos estímulos que regulan la producción de NO se encuentran las hormonas. A pesar de la diversidad de hormonas y receptores de éstas, el estradiol aumenta la función de eNOS a través de dos vías principales. Una vía **no genómica** rápida llevada a cabo por receptores de membrana de estrógenos mediante la activación de la ruta PI3K/Akt que produce la fosforilación de eNOS, lo que aumenta su actividad y producción de NO. La disminución de la producción de NO está relacionado con la reducción de la actividad de PI3K/Akt en condiciones patológicas. La otra vía es **genómica** y se produce a largo plazo al aumentar la expresión génica de eNOS. (14, 26)

Hombres con defectos genéticos en ER-alfa y varones jóvenes a los que se les administran un inhibidor de la aromatasa presentan una vasodilatación mediada por flujo de arteria braquial (un indicador de vasodilatación dependiente del endotelio) disminuida. (5, 14) En estudios con ratones machos *knockout* para aromatasa indican que el estrógeno derivado de aromatasa tiene efecto sobre la función endotelial y producción de NO en varones. Ratones machos Esr1KO presentan una síntesis de NO derivado de endotelio disminuida y la vasodilatación mediada por flujo de la arteria braquial está ausente. Ratones machos Esr2KO presentan un aumento de presión arterial. Todos estos estudios en ratones KO y en hombres indican que los estrógenos aumentan la producción de NO. (5, 14)

Se puede concluir que el estradiol sobre el endotelio produce un efecto protector sobre el sistema cardiovascular de hombres y mujeres, (29) y la regulación hormonal de eNOS y la biodisponibilidad de NO participan en el mantenimiento de la salud vascular durante las transiciones hormonales debidas a la edad y a los trastornos metabólicos. (14)

7.5. Efectos antioxidantes

- **Especies de oxígeno reactivo**

Las **especies de oxígeno reactivo** (EOR o ROS) son moléculas altamente reactivas que poseen moléculas de oxígeno con electrones desapareados. Cantidades normales de ROS juegan un papel importante en los procesos celulares, como el ciclo celular y la respuesta inflamatoria. El exceso de ROS causa disfunción endotelial y muerte celular, lo que conduce al desequilibrio entre pro y antioxidantes que causa envejecimiento y numerosas enfermedades. La producción normal de ROS se lleva a cabo por numerosas enzimas: NOX, xantina oxidasa, eNOS, COX, glucosa oxidasa, lipoxigenasa no acopladas. La cadena de transporte de electrones mitocondrial también genera ROS y es la mayor fuente de ellos. (25, 26)

ECV: enfermedades cardiovasculares.

NO: óxido nítrico.

eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial.

Esr1KO: ratones knockout que no expresan el receptor de estrógeno alfa.

Esr2KO: ratones knockout que no expresan el receptor de estrógeno beta.

NOX: NADPH oxigenasa.

COX: ciclooxigenasa.

- **Estrés oxidativo y disfunción endotelial**

El **estrés oxidativo** se debe a un aumento excesivo de los niveles de ROS y la incapacidad del organismo para eliminarlos o de reparar el daño causado. El aumento de la producción de ROS conduce a la disminución de NO, lo que produce un descenso en la vasodilatación dependiente del endotelio. El NO al combinarse con radicales superóxido produce peroxinitrilo, por lo que disminuye la biodisponibilidad del NO. El peroxinitrilo como el resto de ROS induce daño celular y apoptosis. (7, 25, 26) Además de disminuir la liberación de NO, la exposición del endotelio a ROS aumenta la producción de citoquinas proinflamatorias (lo que favorece la formación de placas de ateroma). (25)

El estrés oxidativo puede estar inducido por situaciones como la hipertensión, la hipercolesterolemia, la DM, la obesidad y el hábito tabáquico. (26)

Este estrés oxidativo conduce a la **disfunción endotelial**. (26) Esta disfunción es la primera etapa en la patogénesis de varias ECV. Las ECV se asocian con una mayor producción de ROS y defensas antioxidantes endógenas comprometidas. (7, 30-32)

Además del estrés oxidativo, otros factores relacionados con la disfunción endotelial son la hipoxia y los trastornos del flujo. (26)

- **Sistemas antioxidantes**

A nivel intracelular hay numerosos sistemas antioxidantes adaptativos que eliminan las ROS excesivas. Hay dos tipos de antioxidantes: enzimáticos y no enzimáticos o químicos. Los enzimáticos incluyen la superóxido dismutasa (SOD), la glutatión peroxidasa (GPx), la glutatión reductasa y la catalasa (CAT). Los no enzimáticos son las vitaminas C y D y el glutatión (GSH). (25, 26)

- **Efecto antioxidante de los estrógenos**

Los estrógenos poseen efectos antioxidantes. Además del aumento de la producción de NO, el estradiol suprime el estrés oxidativo mediante otros mecanismos: inhibe la expresión del gen de la endotelina-1 (ET-1), inhibe la actividad de la NOX (29) y estimula la expresión y actividad de enzimas antioxidantes endógenas como la manganeso superóxido dismutasa (MnSOD), la extracelular superóxido dismutasa (ecSOD) (33), hemo oxigenasas, tioredoxina, GPx y enzimas de desintoxicación. (3) El aumento de expresión de ecSOD y MnSOD por estrógenos en células musculares lisas de vasos *in vivo* es un mecanismo por el cual estas hormonas pueden actuar como ateroprotectoras. (33)

Como los radicales libres (como el superóxido) pueden inactivar al NO, la capacidad del estradiol para disminuir la producción de superóxido también ayuda a aumentar la vasodilatación dependiente del endotelio. (14)

Estos hallazgos pueden iniciar el desarrollo de estrategias innovadoras de tratamiento a nivel de los mecanismos de defensa antioxidantes. (33)

ROS: especies de oxígeno reactivo.

DM: diabetes mellitus.

iNOS: óxido nítrico sintasa inducible.

8. EFECTOS SOBRE EL PERFIL LIPÍDICO

Sobre el perfil lipídico, los estrógenos reducen los niveles en plasma de LDL e incrementan los de HDL. (6, 9) Los estrógenos también disminuyen la peroxidación lipídica. (6) Las HDL producen efectos cardiovasculares positivos y pueden reducir el riesgo de ECV. (25)

9. GENISTEÍNA Y SUS EFECTOS ESTROGÉNICOS

La genisteína es una isoflavona que posee efectos estrogénicos. Estructuralmente es parecida a los estrógenos. (7)

El interés por la genisteína se basa en la evidencia epidemiológica de que el mayor consumo de soja se asocia a una menor incidencia de ECV en poblaciones orientales. En humanos con dietas occidentales los niveles plasmáticos de genisteína son muy bajos, mientras que en japoneses con dieta rica en soja los niveles son altos. Además la exposición a una dieta rica en soja durante el desarrollo fetal y la vida temprana reduce la susceptibilidad a la ECV y a la obesidad en la edad adulta. (7)

Los estrógenos y la genisteína comparten propiedades antioxidantes y cardioprotectoras.

- Efectos cardiovasculares

Estudios en animales y células vasculares cultivadas indican que la genisteína aumenta la expresión y actividad de eNOS. (7)

Sus propiedades cardioprotectoras pueden deberse a su capacidad de aumentar la producción de NO endotelial. La genisteína aumenta la función de eNOS a través de dos vías (la genómica y la no genómica) al igual que los estrógenos. La expresión mejorada de eNOS se asocia con una disminución de la producción de ROS, una mejor función endotelial (al disminuir el estrés oxidativo) y un descenso de la presión sanguínea *in vivo*. (3, 7) También inhiben la producción de superóxido por la NOX.

También puede regular directamente el tono muscular liso inhibiendo canales de calcio y activando canales de potasio. (7)

Ensayos aleatorizados informan de los beneficios cardiovasculares a largo plazo de la suplementación con genisteína. Estudios de pequeña cohorte con mujeres posmenopáusicas sanas indican que el consumo de isoflavonas mejora la vasodilatación dependiente del endotelio en un período de cinco a siete horas. (7)

En hombres y mujeres con hipertensión esencial, el consumo crónico de leche de soja produce una acción hipotensora modesta pero significativa. (24)

LDL: lipoproteínas de baja densidad.
HDL: lipoproteínas de alta densidad.
eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial.
NO: óxido nítrico.
ROS: especies de oxígeno reactivo.
NOX: NADPH oxigenasa.

En hígado los estrógenos y la genisteína aumentan la expresión de la apolipoproteínaA1, que es la apolipoproteína principal en la composición del colesterol HDL. (22)

- **Efectos antioxidantes**

La genisteína y los estrógenos estimulan las vías de señalización Nrf2 y NF-kB lo que activa la transcripción de genes antioxidantes que se traduce en la expresión de enzimas antioxidantes en endotelio, músculo liso vascular, plaquetas y leucocitos. (3, 7) Mediante esta modulación de la transcripción de genes, la genisteína puede anular el estrés oxidativo en las ECV e inflamatorias. La genisteína puede tener beneficios potenciales para la salud en la prevención de la ECV. (7)

La activación de NF-kB modula la expresión de genes antioxidantes, tales como MnSOD y HO-1, y protege frente a la apoptosis al aumentar la expresión de proteínas antiapoptóticas. (3)

La vía de señalización Nrf2 estimula la expresión de enzimas antioxidantes como la NADPH quinona oxidoreductasa-1 (NQO1) y la hemo oxigenasa-1 (HO-1). (7)

La vía de señalización Nrf2-Keap1 es la vía de señalización antioxidante endógena más potente. El Nrf2 es un factor de transcripción con alta sensibilidad al estrés oxidativo. (3, 7, 26) Ejerce una función importante en la resistencia celular al estrés oxidativo y a sustancias tóxicas exógenas. Las vías de desintoxicación impulsadas por Nrf2 son mecanismos homeostáticos endógenos que se asocian a vasoprotección. Protege eficazmente frente a las lesiones endoteliales inducidas por el estrés oxidativo. (26)

Las acciones de la genisteína en células endoteliales identifican a la vía de señalización Nrf2-Keap1 como un posible objetivo terapéutico. (7) Se necesitan estudios que precisen los mecanismos por los cuales Nrf2 produce protección endotelial para determinar si puede ser apto como objetivo terapéutico. (3, 26)

10. RELACIÓN ENTRE NIVELES DE ESTRÓGENOS EN HOMBRES Y LA PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

10.1. ECV y aterosclerosis

La mayoría de las muertes por ECV son secundarias a infartos o trombosis causadas por **placas de ateroma**. (2)

La **aterosclerosis** es un tipo de arteriosclerosis (endurecimiento y pérdida de elasticidad de las arterias) caracterizada por la formación de placas de ateroma en la capa íntima de arterias. (34)

ECV: enfermedad cardiovascular.

MnSOD: manganeso superóxido dismutasa.

HO-1: hemo oxigenasa-1.

La **aterosclerosis** es un problema de Salud Pública mundial. En los países desarrollados es la principal causa de morbilidad. (34) Es un proceso multifactorial en cuyo desarrollo participan factores de riesgo como el tabaquismo, la diabetes, la hipertensión y la dislipemia. (26) Casi el 50% de los varones y el 30% de las mujeres padecen cardiopatía coronaria a lo largo de su vida, y la etiología más frecuente de esta enfermedad coronaria es la aterosclerosis en dichas arterias. (27)

La placa de ateroma consiste en una acumulación de lípidos a nivel de la capa íntima de las arterias (endotelio, lámina basal y lámina elástica interna) y se da en arterias de grande o mediano calibre. Estas placas producen engrosamiento y endurecimiento de las paredes arteriales, debilitamiento parietal, trombosis y mayor resistencia al flujo. Están formadas por una cantidad variable de lípidos libres, colágeno, tejido necrótico y macrófagos que contienen lípidos (células espumosas). Las localizaciones más frecuentes son: arterias cerebrales, cervicales intracraneales, aorta y coronarias. (35)

Las **placas de ateroma** pueden originar estenosis parcial o total de la luz de las arterias coronarias, llevando a la isquemia miocárdica (angina de pecho o infarto de miocardio). Incluso sin originar una estenosis importante de la luz vascular, las placas pueden ser inestables, con predisposición a romperse y generar trombos. (27, 34)

10.2. Fisiopatología de la aterosclerosis

Lo primero que se produce es un aumento de la permeabilidad a las lipoproteínas (sobre todo LDL). Estas lipoproteínas de baja densidad atraviesan el endotelio junto a monocitos que se adhieren a la capa íntima. Los monocitos pasan a ser macrófagos y esta capa se inflama. Si no hay muchas lipoproteínas, los macrófagos fagocitan todas y se reduce la reacción inflamatoria. Por el contrario, si hay muchas lipoproteínas, los macrófagos se transforman en células espumosas. Estas células espumosas se destruyen y forman una masa de macrófagos muertos y lípidos. Esto unido a la inflamación de la íntima produce una estenosis. La masa formada es cubierta por colágeno, lo que acaba produciendo la placa. (35)

10.3. Disfunción endotelial en el desarrollo de la aterosclerosis

Un exceso de **estrés oxidativo** produce **disfunción endotelial**. La disfunción endotelial se caracteriza por una serie de cambios tempranos que preceden a la formación de **lesiones ateroscleróticas**. Esta disfunción es la primera etapa en la patogénesis de varias ECV (como la aterosclerosis). (7, 26, 30-32)

La disfunción endotelial puede estar inducida por distintos mecanismos, tales como: hipertensión, hipercolesterolemia, inmunocomplejos, infecciones víricas, irritantes químicos (como el tabaco), hiperglucemia, aminas vasoactivas y factores hemodinámicos (tensión de cizallamiento). (27)

En la **disfunción endotelial** hay una pérdida de la función reguladora del tono vasomotor, aumento de la proliferación de las células musculares lisas, incremento de la síntesis de tejido conjuntivo, se favorece la adhesión de plaquetas al endotelio,

LDL: lipoproteínas de baja densidad.
ECV: enfermedades cardiovasculares.

incremento de la expresión de moléculas de adhesión celular y unión de monocitos a la superficie arterial, reclutamiento de monocitos y macrófagos en el espacio subendotelial (después los macrófagos ingieren moléculas de colesterol y se transforman en células espumosas), la membrana se hace más permeable al paso del colesterol LDL con acumulación variable intra y extracelular de lípidos y la función fibrinolítica está inhibida. (27) Algunos de los fenómenos que ocurren en la disfunción endotelial coinciden con los de la fisiopatología de la aterosclerosis.

La disfunción endotelial puede ser **reversible**, lo cual indica que puede ser factible enlentecer la progresión de la aterosclerosis. Lo que es **irreversible** es la placa de ateroma ya formada, de ahí la importancia de la prevención. (27)

Numerosos estudios observacionales confirman que la administración de THS en mujeres durante el período perimenopáusico mejoran los marcadores cardiovasculares de la enfermedad, no siendo así en mujeres posmenopáusicas que inician la THS tras varios años del inicio de la menopausia. (2) Un ensayo clínico aleatorizado sobre la administración de THS (a dosis bajas e intermitentes de estrógenos) a mujeres en el período perimenopáusico ha confirmado que el estrógeno disminuye la progresión del engrosamiento de la íntima media de la arteria carótida en comparación con controles no tratados. (36)

Los efectos beneficiosos de la THS en la progresión de la aterosclerosis se limitan a mujeres que comienzan la terapia en el período perimenopáusico, y que si el tratamiento se retrasa este efecto cardioprotector desaparece. Esto puede indicar que **una vez desarrollada la placa de ateroma no puede ser disminuida con estrógenos. La falta de reversibilidad de las placas de ateroma muestra que la prevención de la disfunción endotelial es fundamental para la prevención de la aterosclerosis.** Dicha prevención puede ser proporcionada por los estrógenos. (2)

10.4. Efecto de los estrógenos sobre la prevención de la aterosclerosis en hombres

- Previenen la disfunción endotelial

Los resultados de estudios en animales de laboratorio y en hombres con deficiencia de estrógenos indican que el estradiol tiene un papel protector en las ECV masculinas. Los **estrógenos** al poseer efectos que mejoran la función endotelial, previenen el desarrollo de la **aterosclerosis**. (5)

Los estrógenos en el endotelio vascular producen un aumento de la producción de **NO** (vasodilatador, antiagregante plaquetario, inhibe la contracción y proliferación de músculo liso vascular y previene la adhesión endotelial de leucocitos) y **prostaciclina** (antiagregante plaquetario y vasodilatador) e inhiben la expresión de **endotelina-1** (vasoconstrictor). (5, 6, 17)

Por otro lado, los estrógenos estimulan las vías de señalización Nrf2 y NF-kB, lo que provoca una regulación positiva de genes antioxidantes en endotelio, músculo liso vascular, plaquetas y leucocitos. (3, 7) Este es otro mecanismo por el cual los estrógenos pueden actuar como ateroprotectoras. (33) Estudios indican que el Nrf2 protege contra la formación y progresión de lesiones ateroscleróticas. (26)

LDL: lipoproteínas de baja densidad.

TSH: terapia hormonal sustitutiva.

ECV: enfermedades cardiovasculares.

- **Mejoran las factoras de riesgo cardiovascular**

Los estrógenos en el sistema cardiovascular de los hombres producen una serie de efectos que conducen a la **mejora de factores de riesgo cardiovascular**: disminuyen la tensión arterial, mejoran el perfil lipídico, estimulan el transporte reverso de colesterol, regulan la deposición de tejido adiposo blanco y el metabolismo de los lípidos.

Además del papel que desempeña el estrógeno sobre la mejora de factores de riesgo cardiovascular, existe un efecto directo del estrógeno para la prevención de la aterosclerosis: **la inhibición de la captura de monocitos por parte de los vasos lesionados**. La adhesión de monocitos a la superficie arterial requiere anclajes nCAM-nCAM. Esta unión se puede impedir mediante sialilación (reacción que introduce un grupo sialyl). El endotelio vascular presenta enzimas de sialilación, las cuales son inducidas por el estradiol. Por lo tanto, **el estradiol tiene la capacidad de prevenir la adhesión de monocitos al endotelio**, proceso necesario para la formación de placas de ateroma. Se puede concluir que el estradiol es un agente cardioprotector que previene el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica. (2)

11. CONCLUSIONES

A partir de los datos recopilados podemos concluir que el papel de los estrógenos en el sistema cardiovascular de los hombres no sirve para el tratamiento agudo de patologías cardiovasculares, pero su papel tiene una gran utilidad en la prevención de ECV como la aterosclerosis. La aterosclerosis es una causa frecuente de angina de pecho e infarto agudo de miocardio, por lo que se puede deducir que los estrógenos en el sistema cardiovascular de los hombres pueden ayudar en la prevención del desarrollo de estas dos patologías cardíacas.

Los estrógenos en el sistema cardiovascular previenen el desarrollo de la aterosclerosis mediante diversos mecanismos: previenen la disfunción endotelial, mejoran factores de riesgo cardiovascular y aumentan la expresión de genes antioxidantes.

Niveles bajos de estrógenos en varones jóvenes pueden ser un indicador de riesgo cardiovascular.

La genisteína, al tener efecto estrogénico, también puede ayudar en la prevención del desarrollo de ECV.

ECV: enfermedades cardiovasculares.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Vila-Córcoles A, Forcadell MJ, Diego Cd, Ochoa-Gondar O, Satué E, Rull B, et al. Incidencia y mortalidad por infarto agudo de miocardio en la población mayor de 60 años del área de Tarragona. *Revista Española de Salud Pública*. 2015;89:597-605.
2. Naftolin F, Mehr H, Fadiel A. Sex Steroids Block the Initiation of Atherosclerosis. *Reproductive sciences*. 2016;23(12):1620-5.
3. Siow RC, Li FY, Rowlands DJ, de Winter P, Mann GE. Cardiovascular targets for estrogens and phytoestrogens: transcriptional regulation of nitric oxide synthase and antioxidant defense genes. *Free radical biology & medicine*. 2007;42(7):909-25.
4. Mann GE, Rowlands DJ, Li FY, de Winter P, Siow RC. Activation of endothelial nitric oxide synthase by dietary isoflavones: role of NO in Nrf2-mediated antioxidant gene expression. *Cardiovascular research*. 2007;75(2):261-74.
5. Cooke PS, Nanjappa MK, Ko C, Prins GS, Hess RA. Estrogens in Male Physiology. *Physiological reviews*. 2017;97(3):995-1043.
6. Reslan OM, Khalil RA. Vascular effects of estrogenic menopausal hormone therapy. *Reviews on recent clinical trials*. 2012;7(1):47-70.
7. Mann GE, Bonacasa B, Ishii T, Siow RC. Targeting the redox sensitive Nrf2-Keap1 defense pathway in cardiovascular disease: protection afforded by dietary isoflavones. *Current opinion in pharmacology*. 2009;9(2):139-45.
8. Kublickiene K, Svedas E, Landgren BM, Crisby M, Nahar N, Nisell H, et al. Small artery endothelial dysfunction in postmenopausal women: in vitro function, morphology, and modification by estrogen and selective estrogen receptor modulators. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(11):6113-22.
9. Tresguerres J, Ariznavarreta C, Cachofeiro V, Cardinali D, Escrich E, Gil-Loyzaga P, et al. *Fisiología humana*. 4ª ed. 01376, México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana Editores, S.S.; 2010.
10. Tymoczko JL, Berg JM, Stryer L. *Bioquímica Curso básico*. 08029 Barcelona. España: Editorial Reverté, S.A.; 2014.
11. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger Principios de Bioquímica*. 5ª ed. Plató, 26 - 08006 Barcelona: Ediciones Omega, S.A. ; 2009.
12. Mezquita C, Mezquita J, Mezquita B, Mezquita P. *Fisiología Médica. Del razonamiento fisiológico al razonamiento clínico*. Quintanapalla - 8, 4ª planta - 28050 Madrid, España: Editorial Médica Panamericana, S.A.; 2011. p. 285-91.
13. González-Merlo J, González Bosquet E, González Bosquet J. *Ginecología*. 9ª ed. 08021 Barcelona, España: Elsevier España, S.L. ; 2014. p. 24-8.
14. Duckles SP, Miller VM. Hormonal modulation of endothelial NO production. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*. 2010;459(6):841-51.
15. Hall JE. *Guyton y Hall Tratado de Fisiología Médica*. 13ª ed. Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1º - 08029 Barcelona, España: Elsevier España, S.L.U. ; 2016. p. 1023-9.
16. Aberts B, Jhonson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Water P. *Biología molecular de la célula*. 5ª ed. Plató, 26 - 08006 Barcelona: Ediciones Omega, S.A.; 2010.
17. Smiley DA, Khalil RA. Estrogenic compounds, estrogen receptors and vascular cell signaling in the aging blood vessels. *Current medicinal chemistry*. 2009;16(15):1863-87.
18. Gougelet A, Mueller SO, Korach KS, Renoir JM. Oestrogen receptors pathways to oestrogen responsive elements: the transactivation function-1 acts as the keystone of oestrogen receptor (ER)beta-mediated transcriptional repression of ERalpha. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2007;104(3-5):110-22.
19. Smith LH, Coats SR, Qin H, Petrie MS, Covington JW, Su M, et al. Differential and opposing regulation of PAI-1 promoter activity by estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta in endothelial cells. *Circulation research*. 2004;95(3):269-75.

20. Lavin N. *Endocrinología y Metabolismo*. 5ª ed. Joaquín María López, 72. 28015 Madrid. España. : Marbán Libros, S.L. ; 2003.
21. Palmisano BT, Zhu L, Stafford JM. Role of Estrogens in the Regulation of Liver Lipid Metabolism. *Advances in experimental medicine and biology*. 2017;1043:227-56.
22. Lamon-Fava S, Micherone D. Regulation of apoA-I gene expression: mechanism of action of estrogen and genistein. *Journal of lipid research*. 2004;45(1):106-12.
23. Liu PY, Christian RC, Ruan M, Miller VM, Fitzpatrick LA. Correlating androgen and estrogen steroid receptor expression with coronary calcification and atherosclerosis in men without known coronary artery disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(2):1041-6.
24. Rivas M, Garay RP, Escanero JF, Cia P, Jr., Cia P, Alda JO. Soy milk lowers blood pressure in men and women with mild to moderate essential hypertension. *The Journal of nutrition*. 2002;132(7):1900-2.
25. Benavides Trujillo MC, Pinzón Tovar A. Oxido nítrico: implicaciones fisiopatológicas. *Revista Colombiana de Anestesiología*. 2008;36:45-52.
26. Chen B, Lu Y, Chen Y, Cheng J. The role of Nrf2 in oxidative stress-induced endothelial injuries. *The Journal of endocrinology*. 2015;225(3):R83-99.
27. Wilson PWF. *Atlas of Atherosclerosis: Risk Factors and Treatment*, Second Edition. 2ª Edición ed. Antonio López Aguado, 4. 28029 Madrid: Jarpoyo Editores, S.A.; 2001.
28. Sobrino A, Oviedo PJ, Novella S, Laguna-Fernandez A, Bueno C, Garcia-Perez MA, et al. Estradiol selectively stimulates endothelial prostacyclin production through estrogen receptor- α . *Journal of molecular endocrinology*. 2010;44(4):237-46.
29. Juan SH, Chen JJ, Chen CH, Lin H, Cheng CF, Liu JC, et al. 17 β -estradiol inhibits cyclic strain-induced endothelin-1 gene expression within vascular endothelial cells. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2004;287(3):H1254-61.
30. Mueller CF, Laude K, McNally JS, Harrison DG. ATVB in focus: redox mechanisms in blood vessels. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005;25(2):274-8.
31. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006;444(7121):875-80.
32. Levonen AL, Vahakangas E, Koponen JK, Yla-Herttuala S. Antioxidant gene therapy for cardiovascular disease: current status and future perspectives. *Circulation*. 2008;117(16):2142-50.
33. Strehlow K, Rotter S, Wassmann S, Adam O, Grohe C, Laufs K, et al. Modulation of antioxidant enzyme expression and function by estrogen. *Circulation research*. 2003;93(2):170-7.
34. Suarez Loaiza J. Fisiopatología de la aterosclerosis, primera parte. *Revista Costarricense de Cardiología*. 2001;3:54-63.
35. Sary HC. *Atlas of Atherosclerosis. Progression and Regression*. . Parthenon Publishing; 2015.
36. Ge Q, Tian Q, Tseng H, Naftolin F. Development of low-dose reproductive hormone therapies in China. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2006;22(11):636-45.