

EFEITO DOS RECEPTORES DE ESTROGÊNIO SOBRE O METABOLISMO ENERGÉTICO E A ADIPOSIDADE

EFFECT OF ESTROGEN RECEPTORS ON ENERGY METABOLISM AND ADIPOSITY

DOI: <https://doi.org/10.16891/2317-434X.v11.e2.a2023.pp2063-2071> Recebido em: 11.07.2023 | Aceito em: 30.07.2023

*Kaysa Suassuna Lacerda^a, Ellen Laís Silva de Melo Lima^a, Ana Paula Pimentel Cassilhas^a,
Caíque Silveira Martins da Fonseca^{b*}*

*FITS - Faculdade Tiradentes de Jaboaão dos Guararapes^a
Faculdade dos Palmares – FAP, Palmares – PE, Brasil^b
E-mail: caiquesmfonseca@gmail.com

RESUMO

A obesidade resulta do desequilíbrio entre a ingestão de energia da alimentação e o gasto energético. A obesidade e suas comorbidades são distintas entre homens e mulheres. Os mecanismos subjacentes ainda são amplamente desconhecidos, mas pesquisas sugerem que os hormônios ovarianos podem ter um papel significativo nesse processo. Desta forma, o presente trabalho objetivou investigar a influência da expressão dos receptores de estrogênio (ER α , ER β e GPER) no tecido adiposo em situações de maior susceptibilidade à problemas cardiometabólicos, como na pós-menopausa. Trata-se de uma revisão integrativa em que foram buscadas, selecionadas e analisadas publicações dos últimos cinco anos específicas para o tema. Estudos demonstraram que o estrogênio é protetor para obesidade, pois quando há sua diminuição surgem o aumento de peso, redução de gasto energético, resistência à insulina e maior nível de obesidade. O receptor de estrogênio do tipo alfa exerce sua função mais protetora em modelos animais, sendo que o do tipo beta assume maior papel em baixas concentrações de estrogênio. Já o tipo GPER também pode ser um potencial terapêutico, visto que estimula o gasto energético. Assim, os níveis de estrogênios são inversamente proporcionais à massa adiposa em mulheres pós-menopausa. Ficou claro, ainda, que estes hormônios sexuais desempenham um papel crítico nas diferenças sexuais observadas na inflamação mieloide induzida pela obesidade com disfunção metabólica.

Palavras-chave: tecido adiposo; estrogênios; obesidade; menopausa.

ABSTRACT

Obesity results from an imbalance between dietary energy intake and energy expenditure. Obesity and its comorbidities are different between men and women. The underlying mechanisms are still largely unknown, but research suggests that ovarian hormones may play a significant role in this process. Thus, this study aimed to investigate the influence of estrogen receptors (ER α , ER β and GPER) expression in adipose tissue in situations of greater susceptibility to cardiometabolic problems, such as postmenopausal women. This is an integrative review in which publications from the last five years specific to the theme were sought, selected, and analyzed. Studies have shown that estrogen is protective against obesity, because when it is reduced, weight gain, reduced energy expenditure, insulin resistance and a higher level of obesity arise. The alpha-type estrogen receptor exerts its most protective function in animal models, and the beta-type assumes a greater role at low concentrations of estrogen. The GPER type can also be of therapeutic potential, as it stimulates energy expenditure. Thus, estrogen levels are inversely proportional to fat mass in postmenopausal women. It also became clear that these sex hormones play a critical role in the sex differences observed in obesity-induced myeloid inflammation with metabolic dysfunction.

Keywords: adipose tissue; estrogens; obesity; menopause.

INTRODUÇÃO

Os avanços nos tratamentos para saúde global com o objetivo de neutralizar ou reverter doenças de vasta disseminação têm demonstrado impacto significativo. Ainda assim, fatores ambientais, de estilo de vida e variações genéticas dificultam o avanço adicional desses tratamentos, principalmente no Ocidente, onde estados crônicos de obesidade e diabetes mantêm alta prevalência (Novelle et al., 2017).

Afetando mais de 600 milhões de adultos, a obesidade é considerada uma epidemia mundial, com notável crescimento em morbidade e mortalidade. A obesidade resulta do desequilíbrio entre a ingestão de energia da alimentação e o gasto energético. Mulheres parecem ser mais susceptíveis à obesidade grave. Além disso, os fatores relacionados às doenças causadas pela obesidade são distintos entre homens e mulheres, o que sugere a participação de hormônios ovarianos neste processo. Por outro lado, os mecanismos subjacentes ainda são amplamente desconhecidos (Leeners; Geary; Tobler; Asalarian, 2017).

A participação dos hormônios sexuais se torna ainda mais importante quando a mulher atinge a menopausa. A transição para um estado de diminuição dos hormônios sexuais pode levar ao ganho de peso e ao acúmulo de gordura corporal, principalmente na região abdominal (Seong-Hee; Yun, 2021). Existe uma grande lacuna de conhecimento com relação ao controle neuroendócrino da ingestão alimentar na fase pós-menopausa, caracterizada pela diminuição do estrogênio endógeno. Ainda não se sabe se essas mudanças são causadas pelo declínio hormonal dos ovários ou pelo envelhecimento em si.

No entanto, estudos indicam uma alteração na distribuição da gordura corporal, com uma mudança do padrão feminino para um padrão mais comum em homens. Por outro lado, a terapia de reposição hormonal com estrogênio e progesterona, indicada para diminuir as queixas do climatério, tem sido associada ao desenvolvimento do câncer de mama e doenças cardiovasculares se utilizadas a longo prazo (Leeners; Geary; Tobler; Asalarian, 2017; Papadakis, 2018; Ban et

al., 2018).

Além dos hormônios e seus níveis em si, a ação dos estrogênios está diretamente relacionada à localização e concentração de cada tipo dos seus receptores nos diferentes tecidos. Embora seja conhecido por suas funções no sistema reprodutivo feminino, os receptores de estrogênios (ER) estão distribuídos por diferentes órgãos, como fígado, músculos esqueléticos e tecido adiposo. Além disso, podem ser de três tipos: alfa (ER α), beta (ER β) e acoplados à proteína G (Sharma et al, 2020).

Assim, a interferência do estrogênio na homeostase metabólica é um tema emergente de pesquisas que buscam elucidar as associações entre a expressão hormonal e patologias, bem como possíveis terapias para reversão de disfunções metabólicas. Embora a expressão dos receptores de estrogênio seja importante para diversos sistemas a presente revisão tem como enfoque avaliar a influência do hormônio sexual no tecido adiposo em um contexto de pós-menopausa e obesidade. Durante este período, estrogênios são produzidos de maneira extragonadal no tecido adiposo, estando associados a uma maior susceptibilidade para problemas cardiometabólicos.

METODOLOGIA

Esta pesquisa se trata de uma revisão integrativa, com contemplação de estudos que tenham investigado a relação dos diferentes tipos de receptores de estrogênio em contextos de obesidade e de menopausa, com base em publicações em inglês, no período de 2017 a 2021, na base de dados MEDLINE, uma vez que o presente estudo buscou as discussões mais atualizadas e relevantes sobre a temática. A hipótese é que há alterações no metabolismo devido aos receptores de estrogênio. As perguntas norteadoras foram “Como o estrogênio e seus receptores agem no metabolismo e na adiposidade? e em relação ao contexto de obesidade e menopausa?”.

A revisão foi elaborada com a finalidade de extrair e analisar dados de estudos incluindo os seguintes itens: (1) a associação entre níveis de estrogênio, adiposidade e resistência à insulina em mulheres pós menopausa; (2) alterações no perfil metabólico e adiposo de ratas submetidas a ovariectomia, procedimento capaz

de submeter os animais a uma redução no nível circulante de estrogênio; (3) efeitos específicos dos diferentes tipos de receptores de estrogênio do tecido adiposo sobre o gasto energético, adiposidade e resistência insulínica a partir do knockout para os receptores de estrogênio (ER) α ou β e (4) O efeito seletivo do receptor de estrogênio ligado à proteína G na adiposidade, resistência à insulina e inflamação.

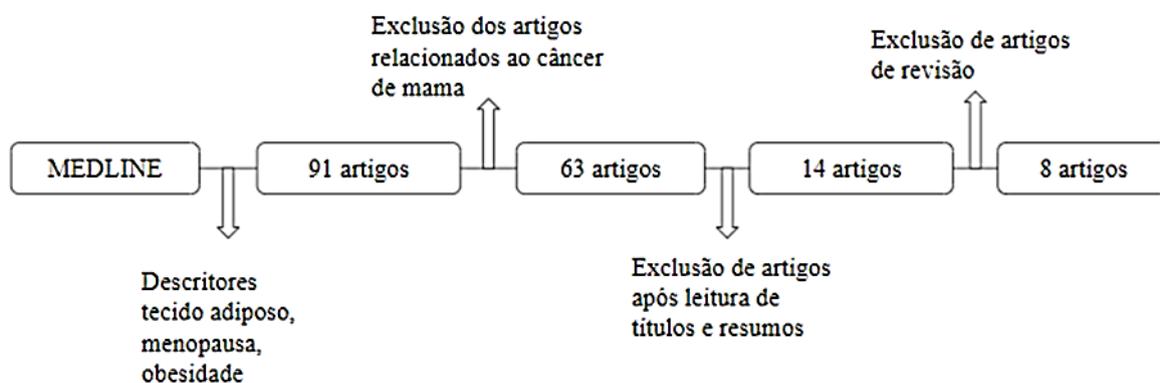
O objetivo da pesquisa se desenvolveu a partir da busca na literatura, utilizando-se da inclusão e combinação dos seguintes descritores “adipose tissue”, “estrogens”, “obesity”, “menopause” em conjunto com o operador booleano “AND”. Assim, foram encontrados 91 artigos, com intuito de entender como a terapia hormonal do estrogênio atua no metabolismo e no tecido adiposo.

Optou-se por excluir o descritor “breast cancer”

com a finalidade de delimitar o objeto de estudo e garantir que os trabalhos selecionados não estejam distantes do assunto de interesse, pois essa doença inclui o tratamento do câncer de mama com supressão de expressão de receptores de estrogênio e é alvo de muitos estudos, restando então 63 artigos para análise. Os descritores foram comparados com resultados semelhantes no portal de Descritores Controlados em Ciências da Saúde (DeCs) e constam no Medical Subject Headings (MeSH).

Dessa forma, 49 artigos foram excluídos após leitura dos títulos e resumos, resultando em 14 publicações para leitura integral do artigo. Por fim, excluiu-se os artigos de revisão, restando apenas oito artigos, cujos resultados foram utilizados para responder às perguntas-base desta revisão (Figura 1).

Figura 1 - Estratégia de seleção dos artigos utilizados nesta revisão.



Esses artigos apresentaram experimentos em camundongos, muitas vezes submetidos à ovariectomia, ou humanos, analisando a influência dos receptores de estrogênio no tecido adiposo em conjunto com exposição de fatores que influenciam no metabolismo lipídico, como idade, sexo e dieta. Para a avaliação destas variáveis, foram analisados criticamente os resultados apresentados em cada artigo, incluindo suas interpretações pelos autores originais, mas não se limitando a elas.

As etapas para extração e análise dos artigos para inserção nesta revisão foram realizadas de forma cooperativa entre o grupo de autores durante o mês de outubro de 2021. O grupo manteve reuniões semanais para estudo do material obtido. Foram utilizados documentos e

planilhas disponíveis gratuitamente do Google para escrita de dados pertinentes, para que fossem organizados posteriormente nesse artigo para melhor entendimento. O procedimento utilizado para a sistematização e resumo das informações colhidas foi a formulação de uma tabela com os principais resultados de cada estudo, como um processo interativo entre os autores. A síntese dos resultados foi feita de modo que o resultado mais importante de cada artigo fosse contemplado e explicitado neste estudo, sem estatísticas descritas, mas com análise crítica da literatura. Foram realizadas revisões independentes individuais ou em equipe no decorrer do estudo. Todos os autores contribuíram para o desenvolvimento do artigo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No contexto atual caracterizado por uma epidemia global de obesidade e síndrome metabólica, diversos estudos são realizados na tentativa de desenvolver e conhecer mecanismos de proteção e tratamento, a partir dos efeitos que o estrogênio e seus receptores desempenham no metabolismo lipídico. Contudo, os estudos publicados ainda possuem muitas divergências devido a variação ampla na expressão hormonal que possui vários fatores modificadores como os tipos de receptores, tecido adiposo e distribuição (Bardhi, Palmer, Clegg, 2023; Kasarinaite, Sinton, Saunders, Hay, 2023; Luo, Zhu, Chen, Mu, Guo, 2022; Prossnitz, Barton, 2023). Logo, é de extrema importância

a revisão desses dados e a sistematização para futuras pesquisas.

Os níveis de estrogênio têm um papel importante na regulação da homeostase energética. A deficiência de estrogênio aumenta a suscetibilidade aos efeitos deletérios da dieta hiperlipídica, enquanto a restauração do estradiol em concentrações fisiológicas previne as alterações metabólicas associadas ao consumo.

Na presente revisão integrativa foram analisados 8 artigos, que atenderam aos critérios de inclusão previamente descritos. Destes, a maioria (50%) foi publicada em 2020 e 63% foram realizados com modelos experimentais animais. A seguir, é apresentado um panorama dos principais resultados encontrados após análise (Quadro 1).

Quadro 1 - Principais resultados dos artigos estudados e seus respectivos delineamentos experimentais.

Referências	Delineamento experimental	Principais efeitos de estrogênio/receptores
Marchand et al., 2018	Mulheres pós-menopausa tiveram níveis de estrogênio, adiposidade e resistência à insulina avaliados e relacionados.	Níveis de estrogênio foram positivamente correlacionados com resistência à insulina. No entanto, essas associações estavam ausentes após ajuste para adiposidade, sugerindo que este é o fator determinante da associação.
Novelle et al., 2017	Ratas submetidas sequencialmente à supernutrição pós-natal, dieta hiperlipídica e ovariectomia.	Foi observado aumento de peso e adiposidade após a ovariectomia, associada à redução do gasto energético. Via lipogênica do tecido adiposo, mas não do fígado, foi reduzida após a ovariectomia.
Boldarine et al., 2020	Perfil metabólico do tecido adiposo (TA) retroperitoneal de ratas submetidas à ovariectomia e reposição hormonal.	Ovariectomia induziu adiposidade e resistência à insulina, parcialmente revertida por reposição com estradiol. Oxidação e síntese de ácidos graxos e inflamação no TA retroperitoneal também pioraram após a ovariectomia.

<p>Kim et al., 2017</p>	<p>TA visceral e subcutâneo e hormônios sexuais foram avaliados em mulheres com sobrepeso e intolerantes à glicose submetidas ao programa de prevenção de diabetes durante um ano.</p>	<p>Redução de TA foi associado com aumento da proteína ligadora de globulina (SHBG), sugerindo menor biodisponibilidade de testosterona. Não houve associação entre redução de TA e estradiol. Entre mulheres pré-menopausa, houve associação entre redução de TA visceral e redução de estrona. Entre mulheres pós-menopausa, houve associação entre redução de TA visceral e aumento de estrona.</p>
<p>Zidon et al., 2020</p>	<p>Ratas KO para os receptores de estrogênio (ER) α ou β submetidas à ovariectomia com idade de 49 semanas.</p>	<p>ERα-KO gerou menor gasto energético e maior nível de obesidade. Ovariectomia nas ratas ERα-KO gerou redução de adiposidade e melhora de resistência à insulina, sugerindo que a sinalização via ERβ não protege (ou estimula) RI e obesidade.</p>
<p>Varghese et al., 2021</p>	<p>Camundongos machos e fêmeas submetidos à gonadectomia e dieta hiperlipídica ou camundongos <i>knockout</i> (KO) para o receptor de estrogênio ERα em células hematopoiéticas.</p>	<p>A gonadectomia piorou a inflamação do tecido adiposo em camundongos fêmeas expostas à dieta hiperlipídica. ERα-KO de células hematopoiéticas não repercutiu sobre parâmetros antropométricos ou inflamação no TA.</p>
<p>Porter et al., 2020</p>	<p>TA omental e subcutâneo de mulheres pós-menopausa foram comparados aos de mulheres jovens e homens idosos, todos submetidos à cirurgia bariátrica (IMC>40).</p>	<p>Expressão de ERβ (mas não ERα) no TA omental foi maior em mulheres após a menopausa em comparação com mulheres jovens e homens idosos. Mulheres, independente de idade, apresentaram menos ERβ no TA subcutâneo do que homens. Correlação significativa e positiva entre os níveis de ambos ER e a proteína UCP, sugerindo associação entre sinalização do estrogênio e atividade mitocondrial.</p>
<p>Sharma et al., 2020</p>	<p>Camundongos fêmeas submetidas à ovariectomia e dieta hiperlipídica tratadas com agonista seletivo de ER ligado à proteína G (GPER).</p>	<p>Tratamento com agonista seletivo de GPER induziu perda de peso, adiposidade, melhora de resistência à insulina e de marcadores de inflamação.</p>

A análise dos resultados permite perceber a forte relação entre menopausa e obesidade, bem como adiposidade e resistência à insulina, que repercute sobre os processos inflamatórios no tecido adiposo. Os diferentes

receptores, no entanto, influenciam diferentemente na forma como estes mecanismos são estabelecidos.

Diversos estudos associam a redução dos níveis de estrogênio pós-menopausa com aumentos na adiposidade central, resistência à insulina e doenças cardiovasculares como diabetes tipo 2 (Anagnostis, Stevenson, 2023; Cui, Zhao, 2023). Marchand et al. (2018) observaram que as associações entre os níveis circulantes de estrogênio, redução da sensibilidade à insulina, lipídios no sangue e perfil de citocinas pró-inflamatórias em mulheres na pós-menopausa são explicadas principalmente por diferenças concomitantes na adiposidade total. Esses resultados sugerem que a massa adiposa total é o principal fator em relação à resistência à insulina e estrogênios circulantes em mulheres na pós-menopausa.

Em modelos experimentais animais, os efeitos pós-menopausa são induzidos pela remoção cirúrgica dos ovários. Procedimento denominado de ovariectomia. Vários estudos analisados neste artigo utilizam deste modelo para investigar detalhes do metabolismo associado ao estrogênio que não poderiam ser acessados em pesquisas com seres humanos.

A ovariectomia favorece a lipogênese, ao passo que prejudicou a oxidação de ácidos graxos e induziu um estado pró-inflamatório no tecido adiposo retroperitoneal com efeitos consistentes aos achados de alta adiposidade, hiperleptinemia e sensibilidade à insulina prejudicada, parcialmente atenuados com a reposição de estradiol. Entre os mecanismos potenciais por trás desses efeitos provocados pela deficiência de estrogênio, a inflamação e a dislipidemia são consideradas como tendo um papel importante (Boldarine et al., 2020).

Por outro lado, Novelle et al. (2017) reportam que a expressão do gene inflamatório nos depósitos adiposos omental e subcutâneo de não foi fortemente correlacionada com as concentrações sistêmicas de insulina ou índices de resistência em camundongos fêmeas submetidas a longo período de dieta hiperlipídica e ovariectomia subsequente. Cabe ressaltar que a sinalização da insulina age diminuindo a concentração sanguínea de ácidos graxos e glicemia, e que estimula a deposição de gordura e inibe a lipólise no tecido adiposo.

Em modelo de camundongos obesos submetidos a uma dieta rica em gordura, a realização da gonadectomia (retirada de ovários ou testículos), com consequente

ausência de hormônios sexuais, provocou o aumento da adiposidade. A gonadectomia também piorou a inflamação do tecido adiposo em camundongos fêmeas expostos à dieta hipercalórica. No entanto, esta inflamação não parece ser dependente dos efeitos do estradiol sobre macrófagos, desde que o knock-out (KO) de seus principais receptores para estrógenos não influenciou no processo inflamatório (Varghese et al., 2021).

Além disso, a ovariectomia foi capaz de induzir hiperfagia e redução do gasto energético, bem como aumento da adiposidade e do peso corporal. A deficiência de estrogênio aumenta a suscetibilidade aos efeitos deletérios da dieta rica em lipídeos por meio de mecanismos como inflamação e dislipidemia, enquanto a restauração do estradiol em concentrações fisiológicas previne as alterações metabólicas associadas ao consumo de dieta hiperlipídica (Zidon et al., 2020).

Estes efeitos observados em modelos animais podem ser observados também em humanos, uma vez que a exposição à supernutrição, dieta energética rica em gordura e estilo de vida sedentário contribui para comorbidades futuras em diferentes transições da vida, como no pré-natal e no pós-natal, afetando a prole (Kim et al., 2017).

Com a ovariectomia, há piora modesta da tolerância à glicose, gasto energético prejudicado, aumento da inflamação do tecido adiposo e aumento da proliferação mieloide na medula óssea, apoiando um papel protetor moderado do estrogênio em comparação com o efeito deletério mais forte da testosterona. A ovariectomia favorece a lipogênese, ao passo que prejudica a oxidação de ácidos graxos e induz a um estado pró-inflamatório no tecido adiposo retroperitoneal com efeitos que são consistentes com achados de alta adiposidade, hiperleptinemia e sensibilidade à insulina prejudicada, parcialmente atenuados com a reposição de estradiol (Kim et al., 2017).

Na obesidade mórbida, as variáveis sexo, idade e status menopausa afetam os receptores de estrogênio alfa ($ER\alpha$) e beta ($ER\beta$), ambos expressos no tecido adiposo, ou seja, interferindo na sinalização do estrogênio, além de alterarem a expressão de proteínas associadas ao imunometabolismo do tecido adiposo branco subcutâneo e omental, que envolve as taxas de lipogênese, lipólise e processo inflamatório. Entre os adultos com sobrepeso e com intolerância à glicose diminuída, não sendo

diabéticos, as reduções no tecido adiposo visceral e no tecido adiposo subcutâneo são associadas com aumento da testosterona total em homens e maior SHBG em homens e mulheres através da intervenção de mudança intensiva de estilo de vida (Porter et al., 2020).

Experimentos com camundongos knockout para ER α (α KO) de tecido adiposo mostram o aumento significativo de adiposidade, resistência à insulina e inflamação, sugerindo que a sinalização de ER α influencia positivamente a sensibilidade à insulina e a saúde cardiometabólica. O α KO resulta em aumento da adiposidade e disfunção metabólica, enquanto o knock-out do ER β (β KO) não, embora esses animais possam ser mais suscetíveis à obesidade (Zidon et al., 2020). Esses dados confirmam que o ER α desempenha um papel metabólico protetor na saúde sistêmica antes da insuficiência ovariana, devido em parte ao seu papel no aumento do gasto energético.

Assim, a maior parte do efeito de sensibilização à insulina da sinalização de estrogênio parece acontecer através de ER α . Além disso, após a ovariectomia, camundongos α KO (ou seja, forçando a maioria do estrogênio disponível para ativar o ER β) respondem com melhor sensibilidade à insulina, tamanho dos adipócitos e adiposidade (Zidon et al., 2020). O autor sugere que o ER β teria papel protetor em baixas concentrações de estrógenos. No entanto, é possível que a ação dos ER β tenha, na verdade, papel indutor de resistência insulínica, desde que a diminuição de sua ativação (após ovariectomia) na verdade protege contra esse distúrbio. Esta hipótese se fortalece porque no estado de ovário intacto, os níveis basais de sinalização de insulina foram maiores nos camundongos β KO em comparação com os camundongos sem alteração genética (wild type - WT) ou α KO.

Além dos receptores α e β , recentemente foi descoberto o receptor ligado à proteína G (GPER). A obesidade resultante da deficiência de estrogênio foi reduzida pela ativação do GPER em camundongos deficientes em E2 (estradiol ovariano), que obtiveram alívio em sintomas de disfunção metabólica. A remodelação do tecido adiposo foi demonstrada com redução de tamanho dos adipócitos individuais, redução do tamanho da gordura perigonadal e peso total, indicativos de aumento do catabolismo do tecido adiposo branco advindo do gasto energético (Sharma et al, 2020).

Estes mecanismos foram fortalecidos pelos achados recentes de Jafarynezhad et al. (2022), que observaram atenuação do ganho de peso, ácidos graxos livres e acúmulo de ácidos graxos em cardiomiócitos em ratas submetidas a tratamento com agonista de GPER após ovariectomia.

CONCLUSÕES

Sendo assim, é possível concluir que os níveis circulantes de estrogênio são proporcionais à massa adiposa e, de maneira mais fraca, também estão relacionados à redução da sensibilidade à insulina, alteração de lipídios no sangue e perfil de citocinas pró-inflamatórias em mulheres na pós-menopausa. As associações são explicadas principalmente por diferenças concomitantes na adiposidade total. Ficou claro, ainda, que os hormônios sexuais desempenham um papel crítico nas diferenças sexuais na inflamação mieloide induzida pela obesidade com disfunção metabólica.

Ainda, o estado atual de entendimento da atuação dos receptores de estrogênio revela que o ER α parece ser fundamental para proteger contra disfunção metabólica e adiposa sistêmica antes da ovariectomia, no entanto, os efeitos metabólicos do ER β ainda precisam ser mais bem elucidados. O primeiro agonista seletivo de GPER exerce potentes efeitos contra a obesidade e a diabetes em camundongos, através da estimulação do gasto energético, redução de peso corporal, menor teor de gordura corporal, redução de colesterol e melhora da homeostase da glicose.

As distinções nas relações entre os níveis e mecanismos de estrogênio, seus receptores e os tipos de tecido adiposo, alvo deste estudo de revisão, têm sido abordadas de maneira individual, o que foi um desafio para o desenvolvimento deste estudo. No entanto, as discussões ora apresentadas servem de subsídio para a construção de estudos originais posteriores, que venham a categorizar e relacionar essas variáveis de maneira coerente com a importância e complexidade exigidas para o melhor entendimento deste sistema.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Faculdade de Medicina Tiradentes (FITS) Jaboação dos Guararapes pelo apoio

institucional ao desenvolvimento do projeto de pesquisa que resultou na elaboração deste artigo. O financiamento

não influenciou na condução da análise dos resultados desta revisão.

REFERÊNCIAS

- Anagnostis P, Stevenson JC. Cardiovascular health and the menopause, metabolic health [published online ahead of print, 2023 Apr 25]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2023; 101781. DOI:10.1016/j.beem.2023.101781
- Ban YH, Yon JM, Cha Y, et al. A Hop Extract Lifenol® Improves Postmenopausal Overweight, Osteoporosis, and Hot Flash in Ovariectomized Rats [published correction appears in *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018 Jun 24;2018:4503614]. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018; 2018:2929107. DOI: 10.1155/2018/2929107.
- Bardhi O, Palmer BF, Clegg DJ. The evolutionary impact and influence of oestrogens on adipose tissue structure and function. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2023; 378(1885):20220207. DOI:10.1098/rstb.2022.0207.
- Boldarine VT et al. Ovariectomy modifies lipid metabolism of retroperitoneal white fat in rats: a proteomic approach. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020; 319(2):E427-E437. DOI: 10.1152/ajpendo.00094.2020.
- Chao PY, Chiang TI, Chang IC, et al. Amelioration of estrogen-deficiency-induced obesity by *Ocimum gratissimum*. *Int J Med Sci.* 2017; 14(9):896-901. DOI: 10.7150/ijms.19933.
- Cui W, Zhao L. The influence of 17 β -estradiol plus norethisterone acetate treatment on markers of glucose and insulin metabolism in women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14:1137406. Published 2023 May 17. DOI:10.3389/fendo.2023.1137406.
- Jafarynezhad F et al. The G-Protein-Coupled Estrogen Receptor Agonist Prevents Cardiac Lipid Accumulation by Stimulating Cardiac Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α : A Preclinical Study in Ovariectomized-Diabetic Rat Model. *Int J Endocrinol Metab.* 2022; 20(3):e123560. Published 2022 Jul 12. DOI: 10.5812/ijem-123560.
- Kasarinaitė A, Sinton M, Saunders PTK, Hay DC. The Influence of Sex Hormones in Liver Function and Disease. *Cells.* 2023; 12(12):1604. Published 2023 Jun 11. DOI:10.3390/cells12121604.
- Kim C et al. Changes in Visceral Adiposity, Subcutaneous Adiposity, and Sex Hormones in the Diabetes Prevention Program. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(9):3381-9. DOI: 10.1210/jc.2017-00967.
- Ko SH, Jung Y. Energy Metabolism Changes and Dysregulated Lipid Metabolism in Postmenopausal Women. *Nutrients.* 2021; 13(12):4556. DOI: 10.3390/nu13124556.
- Leeners B, Geary N, Tobler PN, Asarian L. Ovarian hormones and obesity. *Hum Reprod Update.* 2017;23(3):300-321. DOI: 10.1093/humupd/dmw045.
- Luo HY, Zhu JY, Chen M, Mu WJ, Guo L. Krüppel-like factor 10 (KLF10) as a critical signaling mediator: Versatile functions in physiological and pathophysiological processes. *Genes Dis.* 2022; 10(3):915-930. Published 2022 Jul 4. DOI:10.1016/j.gendis.2022.06.005
- Marchand GB et al. Increased body fat mass explains the positive association between circulating estradiol and insulin resistance in postmenopausal women. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2018; 314(5):E448-E456. DOI:10.1152/ajpendo.00293.2017.
- Novelle MG, et al. Sequential Exposure to Obesogenic Factors in Females Rats: From Physiological Changes to Lipid Metabolism in Liver and Mesenteric Adipose Tissue. *Sci Rep.* 2017 Apr 7;7:46194. DOI: 10.1038/srep46194.
- Prossnitz ER, Barton M. The G protein-coupled oestrogen

receptor GPER in health and disease: an update. *Nat Rev Endocrinol.* 2023; 19(7):407-424. DOI:10.1038/s41574-023-00822-7.

Papadakis GE, Hans D, Gonzalez Rodriguez E, et al. Menopausal Hormone Therapy Is Associated With Reduced Total and Visceral Adiposity: The OsteoLaus Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(5):1948-1957. DOI: 10.1210/jc.2017-02449.

Porter JW et al. Age, Sex, and Depot-Specific Differences in Adipose-Tissue Estrogen Receptors in Individuals with Obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2020; 28(9):1698-707. DOI: 10.1002/oby.22888.

Sharma G et al. Preclinical efficacy of the GPER-selective agonist G-1 in mouse models of obesity and diabetes. *Sci Transl Med.* 2020; 12(528):eaau5956. DOI: 10.1126/scitranslmed.aau5956.

Varghese M et al. Sex hormones regulate meta-inflammation in diet-induced obesity in mice. *J Biol Chem.* 2021; 297(5):101229. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.101229.

Zidon TM et al. Effects of ER β and ER α on OVX-induced changes in adiposity and insulin resistance. *J Endocrinol.* 2020; 245(1):165-78. DOI:10.1530/JOE-19-0321.