Czy można przeciwdziałać starzeniu się kobiecego mózgu i rozwojowi choroby Alzheimera?

Is it possible to prevent female brain aging and Alzheimer's disease?

Magdalena Krzyczkowska-Sendrakowska

Klinika Endokrynologii Ginekologicznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

Przegląd Menopauzalny 2013; 1: 13–14

Streszczenie

Wszystkie struktury i funkcje mózgu są estrogenowrażliwe. Estrogeny mają wpływ na neuroprzekazniki i neurony oraz działają neuroprotekcynie. Regulują system bioenergetyczny mózgu, metabolizm glukozy, proces fosforylacji oksydacyjnej oraz mają wpływ na substraty transporterów glukozy. Niedobór estrogenów prowadzi do stanu hipometabolicznego mózgu, bowiem zmniejsza się metabolizm glukozy. Estrogeny podtrzymując w mózgu proces wykorzystania energii z glukozy, chronią go przed wykorzystywaniem innych źródeł energii jak lipidy, co sprzyja rozwojowi choroby Alzheimera. Estrogeny hamują syntezę amyloidu i białka tau oraz zwiększają aktywność dopaminy, zmniejszając ryzyko choroby Alzheimera. Istnieje krytyczny okres rozpoczęcia terapii hormonalnej, który zapewnia redukcję ryzyka choroby Alzheimera – rozpoczęcie terapii do 5 lat po menopauzie zmniejsza ryzyko o 30% i utrzymuje na obniżonym poziomie, jeśli leczenie hormonalne jest stosowane 10 lat lub dłużej.

Słowa kluczowe: mózg, starzenie się, choroba Alzheimera.

Summary

All brain's structures and functions are estrogen sensitive. Estrogens do influence neurotransmitters and neurons. They are also neuroprotective. Estrogens regulate the brain's bio-energetic system by regulating glucose metabolism, and the process of oxidative phosphorylation. They influence the transporter's substrates. Shortage of estrogens, by lowering glucose metabolism, leads to the brain's hypometabolic state. Estrogens support the process of brain drawing energy from glucose, which prevents brain from drawing energy from other sources such as lipids. Such metabolic status favors the development of Alzheimer's disease. Estrogens limit synthesis of the amyloid and protein tau and enhance activity of the dopamine, what reduces the risk of Alzheimer's disease. There is a critical time when the hormonal therapy should be started in order to reduce the risk of Alzheimer's disease. Starting the therapy within 5 years after menopause reduces the risk of Alzheimer's disease by 30%. The risk will be limited if the hormonal therapy is used for ten years or longer.

Key words: brain, aging, Alzheimer's disease.

Estrogeny odgrywają ogromną rolę w całym organizmie kobiety. Działają ochronnie na układ krążenia, układ kostno-stawowy, na tkankę łączną i skórę. Dla funkcji mózgu estrogeny są nieodzowne, a wszystkie struktury mózgu są estrogenowrażliwe. Estrogeny mogą wywierać na tkankę mózgową działanie bezpośrednie (niegenomowe) poprzez oddziaływanie z receptorami błonowymi lub pośrednie (genomowe) przez receptory jądrowe. W różnych neuronach stwierdza się różny poziom zawartości receptorów estrogenowych i aromatazy.

Mózg ludzki stanowi 2% masy ciała, zużywa 15% wyrzutu serca, 20% całkowitej konsumpcji tlenu, 25% całko-

witego zużycia glukozy. Konsumpcja adenozyntotryfosforanu (ATP)/g/min dla utrzymania sygnalizacji mózgu jest porównywalna z energią zużywaną przez nogi biegacza w maratonie; 75% ATP zużywanego w mózgu jest przeznaczane na połączenia synaptyczne i utrzymanie potencjału błon, 25% utrzymuje syntezę i transport oraz degradację białek i transport protonów w mitochondrium.

Estrogeny mają wpływ na neuroprzekazniki, prowadząc do zwiększenia stężenia noradrenaliny, serotoniny, neuropeptydu Y (NPY) i galaniny oraz zwiększenia aktywności układu endogennych opioidów i β -endorfiny [1]. Estrogeny wywierają także wpływ na neurony, po-

prawiając ich metabolizm, zwiększając transmisję synaptyczną, liczbę dendrytów i wzrost długości neurytów.

Neuroprotektoryjne działanie estrogenów polega na zmniejszaniu stresu oksydacyjnego, promowaniu formowania nowych neuronów i synaps oraz zdolności remodelowania i naprawy struktur mózgu oraz jego uszkodzeń [2, 3].

Receptory estrogenowe, zlokalizowane także w błonie mitochondrium, pobudzając szlak PI3K drogą poprzez Bcl-2, działają antyapoptycznie i neuroprotektoryjnie, a drogą PI3K poprzez ERK1/2 – neurotroficznie, pobudzają neurogenezę, mają wpływ na pamięć i syntezę apolipoproteiny E (ApoE).

Estrogeny wykazują działanie ochronne w mózgu, zmniejszając ryzyko choroby Alzheimera, Parkinsona i udaru. Hamują syntezę amyloidu i białka tau oraz zwiększają aktywność dopamin [4].

Wpływają na czynności poznawcze. Zwiększają aktywność ruchową, zdolność uczenia się, kojarzenia i koncentracji uwagi, poprawiają pamięć krótkotrwałą i zwiększają percepcję w zakresie słuchu, węchu, dotyku, wzroku. Działają także przeciwdepresyjnie.

Okres, w którym możliwe jest odwrócenie upośledzenia pamięci spowodowanego niedoborem estrogenów, jest ograniczony. U kobiet po 65. roku życia, u których okres niedoboru estrogenów był dłuższy niż 10 lat, stosowanie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) nie daje korzyści z punktu widzenia czynności poznawczych.

Estrogeny regulują system bioenergetyczny mózgu przez wpływ na regulację metabolizmu glukozy. Mają wpływ na substraty transporterów, na proces fosforylacji oksydacyjnej.

Estradiol zwiększa wychwyt glukozy poprzez wpływ na fosforylację seryny i transporter glukozy (GluT4 poprzez ERα). Estrogeny, podtrzymując w mózgu proces wykorzystania energii z glukozy, chronią go przed wykorzystywaniem lipidów jako źródeł energii. Skutkiem niedoboru estrogenów jest stan hipometaboliczny mózgu spowodowany niedostatecznym zaopatrzeniem mózgu w glukozę i koniecznością czerpania energii z przemian lipidów, co sprzyja rozwojowi choroby Alzheimera.

Choroba Alzheimera to najczęstsza forma nieodwracalnego otępienia późnego okresu życia w USA i Europie. Szacowana częstość jej występowania to 1,5% w wieku 65 lat, podwaja się co 4 lata, w wieku 80 lat osiągając 30%. Dochodzi do zaniku płata czołowego, skroniowego i hipokampa, okolicy czołowej i ciemieniowej oraz do upośledzenia pamięci (zwyrodnienie skroniowej i ciemieniowej kory i zakłóceń emocjonalnych) [5].

Istnieje krytyczny okres rozpoczęcia HTZ, który zapewnia redukcję ryzyka choroby Alzheimera. Rozpoczęcie terapii do 5 lat po menopauzie zmniejsza ryzyko o 30% [wskaźnik ryzyka (*hazard ratio* – HR) 0,7]. Ryzyko to pozostaje obniżone, jeśli leczenie hormonalne jest stosowane 10 lat lub dłużej (HR 0,63) [6].

Hormonalna terapia zastępcza jest częścią ogólnych działań prozdrowotnych w okresie około- i pomenopauzalnym, które obejmują zalecenia dotyczące diety, aktywności fizycznej, rezygnacji z palenia i umiarkowanego spożywania alkoholu. Stosowana u młodych kobiet w wieku pomenopauzalnym przez 15–30 lat skutkuje znaczącą poprawą jakości życia i znacznie zmniejsza koszty związane z leczeniem chorób wieku starszego [6].

Osiągalne dowody wskazują, że długoterminowa terapia hormonalna daje wiele korzyści, jeśli rozpoczęta jest u młodszych kobiet w wieku pomenopauzalnym.

Piśmiennictwo

1. Męczekalski B, Czyżyk A. W: Paszkowski T. Postępy w medycynie menopauzy. IZT, Lublin 2009.
2. Poutanen M. Understanding the diversity of sex steroid action. *J Endocrinol* 2012; 212: 1-2.
3. Arevalo MA, Ruiz-Palmero I, Scerbo MJ, et al. Molecular mechanisms involved in the regulation of neuritogenesis by estradiol: Recent advances. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2012; 131: 52-6.
4. Arnold S, Victor MB, Beyer C. Estrogen and the regulation of mitochondrial structure and function in the brain. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2012; 131: 2-9.
5. Patlak M. Protecting the aging women's brain. *Endocrine News* 2011.
6. Hodis HM, Mack WJ. In Perspective: Estrogen Therapy Safely and Effectively Reduces Total Mortality and Coronary Heart Disease in Recently Menopausal Women. *Menopause Manag* 2008; 17: 27-32.