

Czy stosować witaminę E u kobiet po menopauzie?

Should vitamin E be used in postmenopausal women?

Grażyna Bednarek-Tupikowska, Krzysztof Tupikowski, Andrzej Milewicz

Autorzy przedstawiają dane dotyczące mechanizmów antyoksydacyjnego działania witaminy E. Zalecają stosowanie jej u kobiet po menopauzie, szczególnie u tych, które nie mogą lub nie chcą przyjmować hormonalnej terapii zastępczej. Po menopauzie nasila się stres oksydacyjny. Wraz z obniżeniem stężenia estrogenów zwiększa się produkcja wolnych rodników i upośledzeniu ulegają mechanizmy obrony antyoksydacyjnej. Równowaga oksydacyjno-antyoksydacyjna przesuwa się na korzyść procesów utleniania. Następstwem tego jest nasilenie wolnorodnikowego uszkodzenia tkanek i większe ryzyko rozwoju schorzeń o etiologii wolnorodnikowej. Estrogeny wykazują znaczące działanie antyoksydacyjne, chroniąc w znacznym stopniu ustrój przed działaniem wolnych rodników. W stanach ich niedoboru zaleca się stosowanie innych substancji, które zwiększają ochronę przeciw wolnym rodnikom, m. in. witamin antyoksydacyjnych, a szczególnie witaminy E.

Słowa kluczowe: witamina E, menopauza

(Przegląd Menopauzalny 2003; 3:14–18)

Witaminę E, nazywaną niekiedy *witaminą młodości* lub *witaminą płodności* stanowi grupa 8 związków, tzw. tokoferoli, wśród których ok. 90% stanowi alfa-tokoferol. Jest on najbardziej rozpowszechnionym w przyrodzie tokoferolem i wykazuje największą aktywność biologiczną. Witamina E jest rozpuszczalna w tłuszczach i występuje we krwi wbudowana w lipoproteiny osocza, a także w błonach komórkowych. Tokoferole nie są produkowane w organizmie, a więc są witaminą niezbędną. Witamina E wchłania się w jelitach, a następnie jest wbudowywana do chylomikronów i w tej formie jest transportowana do wątroby. W zespołach złego wchłaniania, przebiegających z upośledzonym wchłanianiem tłuszczów także wchłanianie witamin lipofilnych, tj. witamin A, D, E i K jest upośledzone. Zaburzenie wchłaniania tych witamin stwierdza się u chorych z przewlekłym zapaleniem trzustki, w chorobach przebiegających z zamknięciem dróg żółciowych [1].

Z wątroby do tkanek obwodowych witamina E jest transportowana we frakcji lipoprotein. Stężenie witaminy E we krwi u dorosłych waha się w granicach od 8 do 14 mg/l. Oprócz lipoprotein krwi witamina E wbudowana jest także w warstwę fosfolipidów błon komórkowych oraz błon struktur subkomórkowych – mitochondriów i siateczki endoplazmatycznej.

Źródłem witaminy E w pokarmach jest mięso, szczególnie wątroba, drób, jaja, ryby oraz olej sojowy i rzepakowy, kielkujące ziarna pszenicy, słonecznik, mąka owsiana i inne. Dobowe zapotrzebowanie na tę witaminę zależy wprost proporcjonalnie od ilości spożywanych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w diecie, a także od wieku – u dzieci jest mniejsze, wzrasta z wiekiem i u dorosłych sięga 25–30 jednostek międzynarodowych/dobę. Ze względu na znaczne rozpowszechnienie witaminy E w pokarmach rzadko zdarzają się jawne klinicznie jej niedobory, które prawdopodobnie przejawiają się zwiększoną wrażliwością ery-

**Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Akademia Medyczna we Wrocławiu;
kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Milewicz**



trocytów na hemolizę i niedokrwistością hemolityczną, obrzękami i zmianami dystroficznymi mięśni szkieletowych. Niedobór tokoferolu sprzyja także defektom odporności i większej wrażliwości na infekcje, co związane jest z zaburzeniami funkcji granulocytów, które wskutek upośledzenia obrony antyoksydacyjnej w następstwie niedoboru witaminy E, zawierają więcej toksycznych produktów peroksydacji lipidów, czego rezultatem jest upośledzenie chemotaksji i fagocytozy. Niektórzy badacze stwierdzają także, że niższe stężenie witaminy E – obok innych zaburzeń w systemie antyoksydacyjnym – może sprzyjać także zwiększeniu występowania częstości niektórych nowotworów, ze względu na obniżony potencjał antyoksydacyjny ustroju [2]. Podobnie tłumaczy się także wzrost ryzyka miażdżycy, chorób serca i naczyń u ludzi z niższym stężeniem witaminy E. Upośledzenie ochrony antyoksydacyjnej i nasilenie działania wolnych rodników powoduje uszkodzenie śródbłonnków naczyń, upośledzenie produkcji substancji wazodilatacyjnych – prostacykliny i tlenku azotu oraz zmniejszenie jego biodostępności a także nasilenie produkcji naczynioskurczowych autakoidów – tromboksanu i endoteliny-1. Nasilenie działania wolnych rodników przyczynia się też pośrednio do wzrostu adhezji i agregacji płytek, proliferacji i migracji mięśni gładkich naczyń oraz przebudowy ściany serca i naczyń.

Główna funkcja witaminy E w ustroju to działanie antyoksydacyjne. Jest ona głównym antyoksydantem rozpuszczalnym w tłuszczach, a znajdując się we frakcji lipoprotein krwi, hamuje oksydację cząstek LDL. Jako składowa fosfolipidów błon komórkowych hamuje peroksydację fosfolipidów błonowych, zapobiegając uszkodzeniom błon biologicznych i tym samym oksydacyjnym uszkodzeniom komórek. Tokoferole uczestniczą głównie w tzw. drugiej linii obrony przed działaniem wolnych rodników, tj. zmiatają wolne rodniki organiczne, głównie nadtlenki lipidów i powodują terminację reakcji peroksydacji lipidów [3]. Uważa się, że witamina E wraz z selenozależną peroksydazą glutationu (GSH-Px) i katalazą tworzą główny system antyoksydacyjny komórki, stanowiąc drugą linię obrony, gdyż przerywają kaskadę powstawania wolnych rodników na etapie propagacji [3]. Tokoferole mogą działać też w pierwszej linii obrony przed działaniem reaktywnych form tlenu, jako *wygaszacze* tlenu singletowego. Witamina E, zmiatając wolne rodniki sama utlenia się i przechodzi w formę rodnika tokoferylowego. Ten zaś jest regenerowany przez inne antyoksydanty i to zarówno hydrofobowe (ubihydrochinon), jak i hydrofilowe (askorbinian, glutation), dzięki czemu z formy utlenionej przechodzi w formę zredukowaną i może ponownie pełnić funkcję antyoksydanta [3]. Powstający w procesie regeneracji tokoferolu utleniony askorbinian jest z kolei regenerowany przez glutation, jeden z najważniejszych antyoksydantów hydrofilowych. Ist-



nieje ściśle współdziałanie w grupie antyoksydantów hydrofilowych i w grupie antyoksydantów hydrofobowych, a także pomiędzy antyoksydantami należącymi do różnych grup. Askorbinian redukuje rodnik tokoferylowy i regeneruje tokoferol, a sam tworzy rodnik askorbylowy, który jest regenerowany do formy wyjściowej przez glutation. W regeneracji glutationu poza innymi mechanizmami bierze udział m.in. witamina A. Regeneracja beta-karotenu – prowitamina A zachodzi przy udziale tokoferolu. Tokoferol (i jego rodnik) są ułożone w błonie komórkowej na granicy fazy hydrofobowej i hydrofilowej, co pozwala na jego oddziaływanie zarówno z antyoksydantami fazy tłuszczowej, jak i wodnej. Sprawna regeneracja rodnika tokoferylowego zależy od optymalnych stężeń innych antyoksydantów, m.in. witaminy C, glutationu, ubichinonu (koenzymu Q). Niedobór ich może upośledzać odtwarzanie tokoferolu i możliwości antyoksydacyjnego działania witaminy E. Dlatego suplementacja witaminy E wymaga stosowania także optymalnych dawek innych antyoksydantów, jak witamin C, A, koenzymu Q.

W ostatnich latach zwiększa się zainteresowanie zastosowaniem witamin antyoksydacyjnych w profilaktyce i leczeniu choroby niedokrwiennej serca i miażdżycy naczyń obwodowych. Witaminę E stosuje się także w zaburzeniach funkcji seksualnych, hiperlipidemiach, niedokrwistości hemolitycznej, a także w celu zwiększenia ogólnej odporności organizmu, ograniczenia bliznowacenia ran, w dysplazji włókniasto-torbielowej piersi, a także w zaburzeniach okresu przekwitania u kobiet oraz celem opóźnienia efektów starzenia. Szybkie obniżenie się stężenia estrogenów u kobiet po menopauzie wiąże się z ustaniem ochronnego działania estrogenów i znaczącym zwiększeniem ryzyka wystąpienia miażdżycy, co szczególnie wyraźnie ujawnia się u kobiet z menopauzą chirurgiczną [4]. Wykazano, że u kobiet po usunięciu jajników, które nie przyjmowały estrogenowej terapii zastępczej (ETZ) ryzyko choroby niedokrwiennej serca gwałtownie wzrastało i było 2,2 razy wyższe niż u ich premenopauzalnych rówieśniczek [5]. Kobiety stosujące ETZ nie wykazywały wzrostu ryzyka choroby niedokrwiennej serca, a nawet ryzyko to było mniejsze niż u premenopauzalnych w tym samym wieku [4]. U kobiet z naturalną menopauzą wzrasta także ryzyko choroby wieńcowej, ale wolniej, wraz ze stopniowym ustaniem funkcji gonad [4]. Niedobór estrogenów może sprzyjać chorobie niedokrwiennej serca poprzez wiele różnych mechanizmów – powodując niekorzystne zmiany w metabolizmie lipidów, przez co profil ich we krwi staje się bardziej aterogenny, a także poprzez nasilenie utleniania cholesterolu frakcji lipoprotein LDL i powstawanie utlenionych form – oksy-LDL. Te zaś biorą udział w tworzeniu komórek piankowatych, co inicjuje tworzenie blaszki miażdżycowej [6]. Niedobór estrogenów wpływa też niekorzystnie na hemodynamikę krążenia,

funkcję wazodilatacyjną naczyń, zaburzając równowagę w produkcji wazoaktywnych autakoidów z przewagą tych o działaniu naczyniozężyzającym [7]. Substytucja estrogenowa usuwa wiele z tych zaburzeń i prawdopodobnie poprzez różnorodne mechanizmy chroni przed powstaniem blaszki miażdżycowej. Estrogeny, oprócz wielu dobrze poznanych działań w układzie krążenia mają także właściwości antyoksydacyjne, które wynikają prawdopodobnie z 2 mechanizmów. Z jednej strony estrogeny jako związki o budowie hydroksyfenolowej mają zdolność do zmiatania wolnych rodników [6, 8–12], a z drugiej prawdopodobnie wpływają one na aktywność wewnątrzkomórkowych enzymów antyoksydacyjnych [13–17]. U kobiet po menopauzie wskutek niedoboru estrogenów obniża się potencjał antyoksydacyjny surowicy i wzrasta peroksydacja lipidów. Świadczy o tym obniżenie stężenia TAS (*total antioxidant system*), który wyraża stężenie wszystkich substancji o działaniu antyoksydacyjnym zawartych w surowicy, a także wzrost stężenia nadtlenu lipidów (LPO), które są nieswoistym markerem nasilenia reakcji wolnorodnikowego uszkodzenia lipidów [3]. Niedobór estrogenów jest prawdopodobnie także przyczyną obniżenia aktywności enzymów antyoksydacyjnych w komórkach, co wykazano w erytrocytach krwi u kobiet po menopauzie, a substytucja estrogenowa znacząco poprawia mechanizmy enzymatycznej ochrony przed działaniem wolnych rodników [13, 18]. Zatem po menopauzie następuje najpewniej upośledzenie mechanizmów enzymatycznej i nieenzymatycznej ochrony antyoksydacyjnej i przesunięcie równowagi prooksydacyjno-antyoksydacyjnej na korzyść procesów utleniania. Stosowanie ETZ i estro-progestagenowej terapii zastępczej (HTZ) prawdopodobnie hamuje produkcję wolnych rodników i poprawia potencjał antyoksydacyjny ustroju [13, 18–20]. Stosowanie ETZ/HTZ u kobiet po menopauzie oprócz wielu zasadniczych działań przyczynia się także do poprawy zachwianej wskutek niedoboru estrogenów równowagi prooksydacyjno-antyoksydacyjnej. Innym sposobem podwyższenia obrony antyoksydacyjnej może być stosowanie witamin antyoksydacyjnych – E, C i A. Dotyczy to głównie kobiet, u których stosowanie leczenia hormonalnego nie jest możliwe, gdyż mają one istotne przeciwwskazania do terapii hormonalnej lub nie chcą jej stosować. Sugerowano, że suplementacja witaminami antyoksydacyjnymi może także zmniejszyć ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej [21, 22]. Dane te wynikają z badań podstawowych, które wskazują, że witaminy te przyczyniają się do hamowania oksydacji LDL-cholesterolu [21, 22] lub jego kumulacji w ścianie naczynia [21]. Również niektóre dane epidemiologiczne wskazują na korzystny wpływ witamin antyoksydacyjnych, zmniejszający ryzyko choroby niedokrwiennej serca. Dane te są wciąż ubogie, a szczególnie w odniesieniu do grupy kobiet po menopauzie. Wy-



kazywano, że kobiety, u których większe było spożycie witaminy E [23] i/lub beta-karotenu [24] miały o ok. 25% mniejsze ryzyko choroby wieńcowej niż kobiety, które spożywały mniejsze ilości tych witamin. Dane o ochronnej roli witaminy C w chorobie niedokrwiennej serca są do tej pory ciągle niepewne [25].

Spencer i wsp. w pracy opublikowanej w 1999 r. przeanalizowali wyniki wielośrodkowych badań porównawczych, epidemiologicznych i prospektywnych, badając zależność między spożyciem witaminy E i jej stężeniem w surowicy a częstością występowania choroby wieńcowej [26]. Badania te przeprowadzone w dużych grupach ludzi wykazały, że zawartość witaminy E w surowicy poniżej określonej wartości progowej stanowi istotny czynnik ryzyka choroby wieńcowej. Jednakże znaczne zwiększenie stężenia witaminy E we krwi powyżej tego progu nie zapewnia dalszej zwiększonej ochrony. Również znaczne zwiększenie jej spożycia powyżej określonej optymalnej dawki którą jest prawdopodobnie ok. 100 j.m. dziennie nie daje dodatkowych korzyści, tzn. nie nasila ochrony antyoksydacyjnej. Ustalono, że optymalny okres stosowania witaminy E, dający znaczący spadek ryzyka choroby wieńcowej powinien być nie krótszy niż 2 lata. Nie ustalono ostatecznie czy korzystniejsze jest podawanie witaminy E w diecie, czy dodatkowe uzupełnianie jej w formie farmakologicznej. Na podstawie analizy wielu badań autorzy wysunęli hipotezę, że prawdopodobnie wskazane jest uzupełniające podawanie witaminy E w dawce nie mniejszej niż 100 j.m./dobę, a szczególnie osobom z czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca, a więc bardziej zagrożonych rozwojem choroby wieńcowej, zaś u ludzi z udokumentowaną chorobą wieńcową autorzy sugerują podawanie ok., 400 j.m.

witaminy E/dobę. Dotychczas opublikowane dane o efektach działania witaminy E i innych witamin antyoksydacyjnych w prewencji choroby niedokrwiennej serca są wciąż niejednoznaczne [27].

U kobiet po menopauzie, a szczególnie u tych, u których występują przeciwwskazania do ETZ/HTZ lub które nie chcą przyjmować tej terapii, często oprócz wielu zaleceń, w tym poprawy stylu życia, optymalizacji diety, często leczenia alteratywnego, np. fitoestrogenami, zaleca się także stosowanie witamin, m.in. witaminy E w dawce nawet 600 j.m. dziennie, a także współdziałających z nią antyoksydantów jak witaminy C, ubichinonu w odpowiednich proporcjach, gdyż w przypadkach niedoboru tych ostatnich witamina E może działać jako proutleniacz [28, 29].

Odpowiadając na pytanie zawarte w tytule pracy czy stosować witaminę E u kobiet po menopauzie można zdecydowanie odpowiedzieć twierdząco. Stanowisko to wynika z faktu, że po menopauzie ustaje działanie estrogenów, które jak wiadomo, oprócz wielu działań mają także istotne właściwości antyoksydacyjne. Równowaga oksydacyjno-antyoksydacyjna przesuwana się w kierunku nasilenia procesów utleniania, a to jest czynnikiem sprzyjającym rozwojowi wielu schorzeń o etiologii wolnorodnikowej, takich jak miażdżycy tętnic, choroby degeneracyjne mózgu, w tym choroba Alzheimera, a także procesy starzenia się skóry i wiele innych. Stosowanie ETZ/HTZ poprawia parametry równowagi oksydacyjno-redukcyjnej, a stosowanie witamin antyoksydacyjnych może nasilać ten proces, zaś u kobiet, u których istnieją przeciwwskazania do leczenia substytucyjnego hormonami płciowymi stosowanie witamin antyoksydacyjnych jest szczególnie uzasadnione.

Summary

The authors present some evidence concerning antioxidant properties of vitamin E. They recommend it for postmenopausal women, especially for these who can not or will not use the hormonal replacement therapy. After menopause the oxidative stress increases. The decrease in estrogen production is associated with enhanced free radical production and with attenuated mechanisms of antioxidant defence. The prooxidant-antioxidant status changes its balance for the better of oxidative reactions. This results in the increased free radical tissue damage and a higher risk of development of diseases with free radical aetiology. Estrogens exert significant antioxidant activity and protect the organism against free radical action. In cases of estrogen deficiency the use of substances which enlarge antioxidant protection is advised especially vitamin E.

Key words: *vitamin E, menopause*



Piśmiennictwo

1. Kokot F. *Zaburzenia gospodarki witaminowej i pierwiastkami śladowymi*. W: Orłowski W. *Nauka o chorobach wewnętrznych*. II wyd., PZWL, Warszawa, 1989: 9-10.
2. Kumar K, Thangaraju M, Sachdanandam P. *Changes observed in antioxidant system in the blood of postmenopausal women with breast cancer*. *Biochemistry International*, 1991, 25,2: 371-9.
3. Bartosz G. *Druga twarz tlenu*. Wydawnictwo Naukowe PWN Sp. z o.o. Warszawa 1995: 179-85.
4. Rich-Edwards JW, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. *The primary prevention of coronary heart disease in women*. *N Engl J Med*, 1995, 29: 1758-66.
5. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, et al. *Menopause and the risk of coronary heart disease in women*. *N Engl J Med*, 1987, 316: 1105-10.
6. Lacort M, Leal A M, Liza M, et al. *Protective effect of estrogens and catecholestrogens against peroxidative membrane damage*. *Lipids*, 1995, 30, 2: 141-6.
7. Cohen RA. *The role of nitric oxide and other endothelium-derived vasoactive substances in vascular disease*. *Prog Cardiovasc Dis* 1995, 38: 105-28. 1997, II, 2: S02-2.
8. Liehr JG. *Antioxidant and prooxidant properties of estrogens*. *J Lab Clin Med*, 1996, 128: 344-5.
9. Mazière C, Auclair M, Ronveaux M-F, et al. *Estrogens inhibit copper and cell-mediated modification of low density lipoprotein*. *Atherosclerosis*. 1991, 89: 175-82.
10. Miller CP, Jirkovsky I, Hayhurst DA, Adelman SJ. *In vitro antioxidant effects of estrogens with hindered 3-OH function on the copper-induced oxidation of low density lipoprotein*. *Steroids*, 1996, 61: 305-8.
11. Sack MN, Rader DJ, Cannon III RO. *Oestrogen and inhibition of oxidation of low-density lipoprotein in postmenopausal women*. *Lancet* 1994, 343: 269-70.
12. Sugioka K, Shimosegawa Y, Nakano M. *Estrogens as natural antioxidants of membrane phospholipid peroxidation*. *FEBS Lett* 1987, 210, 1: 37-9.
13. Bednarek-Tupikowska G, Bohdanowicz-Pawlak A, Bidzińska B, et al. *Serum lipid peroxide levels and erythrocyte glutathione peroxidase and superoxide dismutase activity in premenopausal and postmenopausal women*. *Gynecol Endocrinol* 2001, 15: 298-303.
14. Capel ID, Jenner M, Williams DC, Donaldson D. *The effect of prolonged oral contraceptive steroid use on erythrocyte glutathione peroxidase activity*. *J Steroid Biochem*, 1981, 14: 729-32.
15. Massafra C, Buonocore G, Berni S, et al. *Antioxidant erythrocyte activities during oral contraception*. *Contraception* 1993, 47, (6): 590-6.
16. Massafra C, Buonocore G, Gioia D, Sargentini I. *Changes in erythrocyte antioxidant enzyme system during transdermal estradiol therapy for secondary amenorrhea*. *Gynecol Endocrinol*, 1996,10 (3): 155-8.
17. Massafra C, Buonocore G, Gioia D, et al. *Effects of estradiol and medroxyprogesterone acetate treatment on erythrocyte antioxidant enzyme activities and malondialdehyde plasma levels in amenorrhoeic women*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82 (1): 173-5.
18. Özden S, Dilar K, Kadir Y H, Gülizar K. *The effects of hormone replacement therapy on lipid peroxidation and antioxidant status*. *Maturitas*, 2001, 38: 165-70.
19. Pertyńska MP, Tchórzewski H, Lewkowicz P, et al. *Ocena wpływu hormonalnej terapii zastępczej u kobiet w okresie menopauzalnym na zdolność generacji reaktywnych form tlenu przez neutrofile krwi obwodowej*. *Gin Pol* 2000, 71, 2: 55-62.
20. Tranquilli AL, Mazzanti L, Cugini AM, et al. *Transdermal estradiol and medroxyprogesterone acetate in hormone replacement therapy are both antioxidants*. *Gynecol Endocrinol* 1995, 9: 137-41.
21. Kanae JF Jr, Gaziano JM, Xu A, et al. *Dietary antioxidants preserve endothelium-dependent vessel relaxation in cholesterol-fed rabbits*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993; 90: 11880-4.
22. Steinberg D, Parthasarathy S, Casew TE, et al. *Beyond cholesterol: modification of low density lipoprotein that increase its atherogenicity*. *N Engl J Med* 1989, 320: 915-24.
23. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, et al. *Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women*. *N Engl J Med* 1993, 328: 1444-9.
24. Manson JE, Stampfer MJ, Willet WC, et al. *A prospective study of antioxidant vitamins and incidence of coronary heart disease in women*. *Circulation*, 1991, 84: suppl. II, II-546, abstract.
25. Enstrom JE, Kanim LE, Klein MA. *Vitamin C intake and mortality among sample of the United States population*. *Epidemiology*, 1992; 3: 194-202.
26. Spencer AP, Carson DS, Crouch MA. *Vitamin E and coronary artery disease*. *Arch Intern Med* 1999, 159: 1313-20.
27. Hennekens CH, Buring JE, Peto R. *Antioxidant vitamins – benefits not yet proved*. *N Engl J Med* 1994, 330: 1080-1.
28. Koss-Annese B. *Alternative therapies for menopause*. *Clin Obstet Gynecol* 2000, 43: 162-83.
29. Skalba P. *Alternatywne sposoby leczenia kobiet w okresie peri- i pomenopauzalnym*. W: *Hormonalna terapia zastępcza*. red. Skalba P. PZWL, Warszawa 2002: 159-61.

Adres do korespondencji

prof. dr hab. med. Andrzej Milewicz
Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii
Akademii Medycznej
ul. Pasteura 4
50-367 Wrocław

