Kontrowersje wokół antyoksydacyjnego działania estrogenów

Controversies on antioxidative effects of estrogens

Tomasz Stetkiewicz[1], Grzegorz Stachowiak[1], Andrzej Pakalski[1], Andrzej Makuła[1], Grzegorz Surkont[2], Tomasz Pertyński[1]

[1]Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Pertyński
[2]Klinika Ginekologii i Onkologii Ginekologicznej, I Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny w Łodzi;
kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Jacek Suzin

Przegląd Menopauzalny 2006; 6: 343–346

Streszczenie

Reaktywne formy tlenu (ROI) biorą udział w procesach patologicznych prowadzących do uszkodzeń w komórkach, związanych z etiologią wielu chorób. Wiele badań potwierdza antyoksydacyjne działanie estrogenów stosowanych w menopauzalnej HT. Nadal jednak jest to zagadnienie kontrowersyjne, a molekularny mechanizm tego działania pozostaje niewyjaśniony.

W pracy przedstawiono przegląd współczesnego piśmiennictwa dotyczącego ROI oraz antyoksydacyjnych efektów hormonalnej terapii okresu menopauzalnego.

Słowa kluczowe: reaktywne formy tlenu, menopauza, antyoksydacyjne działanie estrogenów

Summary

Reactive oxygen intermediates (ROI) have a role in pathological processes leadning to cell damage and concerning with etiology of many diseases. Many studies confirm antyoxidative effects of estrogens using in menopausal hormonal treatment (HT). It is still controversial issue and molecular mechanisms of this actitivity remains unclear.

In this paper authors presented review of actual literature concerning with ROI and antioxidative effects of menopausal HT.

Key words: reactive oxygen intermediates, menopause, antioxidative effects of estrogens

Wymogami współczesnej terapii hormonalnej (HT) okresu menopauzalnego jest daleko posunięta indywidualizacja, stosowanie niskich i ultraniskich dawek, wybór drogi podania oraz odpowiedni dobór hormonów. Wyniki wielu randomizowanych badań klinicznych różnią się w ocenie roli terapii hormonalnej w prewencji pierwotnej chorób serca i naczyń [1]. Wiele uwagi poświęca się wpływowi estrogenów na ścianę naczyń, lipidy oraz aterogenezę. W związku z tym, kluczowym zagadnieniem staje się zrozumienie molekularnych mechanizmów przetwarzania sygnału w komórce pod wpływem endogennych i egzogennych estrogenów.

W patogenezie miażdżycy ważną rolę odgrywa peroksydacja LDL zachodząca pod wpływem wolnych rodników [2]. Peroksydacja LDL prowadzi do akumulacji wolnego cholesterolu w makrofagach, proliferacji komórek mięśni gładkich w naczyniach, uszkodzeń struktury ściany naczyniowej. Procesy peroksydacji uszkadzają frakcję HDL, która traci swe zdolności do zwrotnego transportu cholesterolu. U osób z chorobą niedokrwienną serca stwierdzono podwyższoną zawartość markerów peroksydacji LDL oraz przeciwciał skierowanych przeciwko produktom tej peroksydacji [2].

Adres do korespondencji:
dr med. **Tomasz Stetkiewicz**, Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź

W badaniach porównujących kobiety przed i po menopauzie stwierdzono u tych ostatnich podwyższone poziomy produktów peroksydacji lipidów w surowicy krwi [3].

Znana jest protekcyjna rola tlenku azotu (NO) w stosunku do rozwoju miażdżycy. Ma zdolności naczyniorozszerzające, a ponadto hamuje procesy proliferacyjne w endotelium naczyń krwionośnych. Reaktywne formy tlenu powodują bardzo szybką inaktywację NO wykazując zatem właściwości aterogenne [4]. U kobiet po menopauzie stwierdza się podwyższenie poziomów markerów inaktywacji NO [5].

W chorobach układu sercowo-naczyniowego rola wolnych rodników nie ogranicza się tylko do działania promiażdżycowego. Uszkadzają one tkanki organizmu zarówno w procesach niedokrwienia narządów, jak i późniejszej reperfuzji. Kim i wsp. [6] wykazali dysfunkcję endotelium naczyń wieńcowych powodowaną przez wolne rodniki wytwarzane przy reperfuzji po doświadczalnie wywołanym niedokrwieniu mięśnia sercowego u psów.

Badania prowadzone w ubiegłych latach udowodniły istotną rolę wolnych rodników w patogenezie wielu innych schorzeń: choroby reumatycznej, chorób ośrodkowego układu nerwowego (choroba Alzheimera, Parkinsona, schizofrenia), chorób nowotworowych, zespołu niewydolności oddychania dorosłych (*adult respiratory distress syndrome* – ARDS), uszkodzeń mięśnia sercowego w czasie zawału/reperfuzji, przewlekłych chorób płuc, nerek oraz mikroangiopatii w cukrzycy [7–9].

Reaktywne formy tlenu (ROI) zaangażowane są również w proces resorpcji tkanki kostnej w osteopenii i osteoporozie [10, 11]. Datta i wsp. [10] wykazali, że produkcja rodnika ponadtlenkowego przez osteoklasty resorbujące tę tkankę może być miernikiem ich aktywności. Wiadomo również, że wolne rodniki inaktywują tlenek azotu, który z kolei ma zdolność hamowania aktywności osteoklastów [12]. Nowe badania udowodniły udział ROI w procesach apoptotycznych związanych z degeneracją elementów nabłonkowych siatkówki w okresie menopauzy [13].

Agarwal i wsp. postulują istotną rolę reaktywnych form tlenu w zmianach zanikowych w układzie rozrodczym oraz ich udział w procesach kancerogennych w nabłonku jajnika związanych z owulacją [14].

Badania Hung i wsp. nad starzeniem się podwzgórza i jego wpływem na procesy reprodukcyjne wykazały, że duży udział w zmianach degeneracyjnych w podwzgórzu mają wolne rodniki [15].

Porównując grupę kobiet w okresie rozrodczym z kobietami po menopauzie stwierdzono u tych ostatnich statystycznie istotne obniżenie całkowitego potencjału antyoksydacyjnego (*total antioxidant capacity* – TAC) [16].

Jak wynika z powyższych rozważań stres oksydacyjny może prowadzić do nasilenia miażdżycy, a także innych procesów degeneracyjnych okresu menopauzalnego.

Udowodniono, że patofizjologicznym efektom stresu oksydacyjnego można zapobiegać, podając kobietom w okresie okołomenopauzalnym i pomenopauzalnym mikroelementy i witaminy o działaniu antyoksydacyjnym [17]. W badaniach na organizmach zwierzęcych i ludzkich stwierdzono skuteczność witaminy E i niacyny w prewencji miażdżycy. Ważnym czynnikiem profilaktycznym jest stosowanie w diecie jednonienasyconych kwasów tłuszczowych, które są bardziej odporne na peroksydację niż wielonienasycone [1].

Znaczenie ma również zdrowy styl życia, a zwłaszcza zachowanie prawidłowego BMI. Udowodniono, że kobiety otyłe są bardziej podatne na stres oksydacyjny wywołany intensywnymi ćwiczeniami fizycznymi niż kobiety bez nadwagi lub otyłości [18].

Wiele badań, w tym badania własne [19], potwierdza antyoksydacyjne działanie estrogenów stosowanych w menopauzalnej HT. Nadal jednak jest to zagadnienie kontrowersyjne, a molekularny mechanizm tego działania nie jest wyjaśniony do końca [19].

W grupie 54 kobiet po menopauzie, stosujących złożoną HT odnotowano zmniejszenie poziomów produktów peroksydacji lipidów do wartości zbliżonych dla kobiet przed menopauzą [3]. Obiecujące wydają się być wyniki badań potwierdzających udział 17-beta-estradiolu w hamowaniu degeneracyjnych zmian siatkówki u kobiet w okresie pomenopauzalnym, do których dochodzi w skutek apoptozy w jej nabłonku wywoływanej przez reaktywne formy tlenu [13]. Moorthy i wsp. w badaniach prowadzonych na szczurach po naturalnej menopauzie wykazali początkowo niską aktywność dysmutazy nadtlenkowej (SOD) u tych osobników, a następnie wzrost aktywności tego enzymu po podaniu im estrogenów. Interesujące jest stwierdzenie pozytywnych zmian w aktywności SOD w wielu tkankach: sercu, wątrobie, nerkach i macicy [20].

Na uwagę zasługuje również praca opublikowana przez Claassena i wsp. Badacze prowadzili hodowlę chondrocytów z tkanki stawowej i wywoływali w niej stres oksydacyjny stwierdzany w procesach zwyrodnieniowych stawów kobiet menopauzalnych. Następnie dodawali do hodowli estradiol w różnych stężeniach i określali stężenia markerów oksydacji: pochodnych kwasu barbiturowego (TBARS), produktów peroksydacji lipidów i dehydrogenazy mleczanowej. Odnotowali we wszystkich przypadkach zmniejszenie markerów stresu oksydacyjnego. Ważne jest, że działanie antyoksydacyjne estrogenów wykazano już przy fizjologicznych stężeniach estrogenów. Poza tym udowodniono, że w tym konkretnym układzie działanie antyoksydacyjne miało charakter pozagenomowy i polegało na bezpośrednim wpływie na równowagę oksydacyjną błon komórkowych, a co za tym idzie na ich prawidłową strukturę i przepuszczalność [21].

Innymi markerami stresu oksydacyjnego wykorzystywanymi we współczesnych badaniach nad terapią hormonalną są produkty peroksydacji protein (ang. *oxi-*

dative protein damage – OPD). U kobiet stosujących przez 6 mies. terapię hormonalną stwierdzono statystycznie istotne obniżenie parametrów OPD [22].

Działanie antyoksydacyjne estrogenów na drodze receptorowej pozostało z kolei w badaniach nad hepatocytami. Stwierdzono, że procesy prowadzące do stłuszczenia wątroby szybciej zachodzą u mężczyzn niż u kobiet. Estrogeny mają zdolność przeciwdziałania stresowi oksydacyjnemu w komórkach wątroby ulegającej stłuszczeniu. Działanie to odbywa się na drodze receptorowej poprzez hamowanie aktywatora proteiny 1 i czynnika jądrowego kappa-B [23].

Poza rozpatrywaniem receptorowego lub pozareceptorowego działania estrogenów pod uwagę brane są co najmniej dwie hipotezy, dotyczące samego mechanizmu antyoksydacyjnego. Z jednej strony uważa się, że same cząsteczki estrogenów mają właściwości antyoksydacyjne, ze względu na hydroksyfenolową strukturę, gdzie grupa hydroksylowa może być donorem atomu wodoru. Z drugiej strony przypuszcza się, że estrogeny mogą działać pośrednio poprzez zwiększanie aktywności enzymów o działaniu antyoksydacyjnym [24].

Pobudzanie aktywności enzymatycznej układów antyoksydacyjnych przez estrogeny zostało potwierdzone w doniesieniu do peroksydazy glutationowej (Gpx) i dysmutazy ponadtlenkowej (Mn-SOD). Estrogeny działają w tym przypadku na drodze receptorowej poprzez kaskadę aktywacji kinazy MAP (MAPK) i faktora jądrowego kappa B (NFkappaB) [25].

Interesujące wyniki przedstawili w swojej pracy Ke i wsp., którzy potwierdzili pozytywny wpływ HT, zmniejszającej nasilenie stresu oksydacyjnego u kobiet po menopauzie oraz zwiększającej poziomy stabilnych form NO. Wartościowym spostrzeżeniem jest wykazanie efektu krótkoterminowej HT. Opisywane efekty uzyskano już po 6 tyg. stosowania terapii. Ponadto stwierdzono, że parametry stresu oksydacyjnego po zastosowaniu HT były wyższe u tych kobiet, które miały przynajmniej jeden czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Odnotowano także istotne różnice w poziomach stabilnych form NO po włączeniu terapii hormonalnej u kobiet różnych ras [26]. Z kolei Ackay YD i wsp. stwierdzonych w swoich badaniach osobniczych różnic w antyoksydacyjnym działaniu HT u kobiet pomenopauzalnych upatrują w polimorfizmie genu paraoksonazy (PON) [27].

Analizując współczesne piśmiennictwo na uwagę zasługuje brak prac dotyczących roli progestagenów w równowadze oksydacyjnej organizmu. Zagadnienie to zostało podjęte w badaniach Bednarek-Tupikowskiej i wsp. W pracy porównywano wpływ terapii estrogenowej i estrogenowo-gestagenowej na peroksydację lipidów i całkowity status antyoksydacyjny organizmu (*total antyoxidative status* – TAS). Stwierdzono, że komponent progestagenny, w tym przypadku octan medroksyprogesteronu – MPA, nie zmniejsza pozytywnego działania antyoksydacyjnego estrogenów [28]. Niewątpliwie interesujące byłyby prace porównujące wpływ różnych progestagenów na status antyoksydacyjny organizmu, ale badania takie nie zostały do tej pory podjęte.

Reaktywne formy tlenu to obosieczna broń ludzkiego organizmu. ROI uczestniczą zarówno w reakcjach obronnych organizmu – takich jak zapalenie lub fagocytoza – skierowanych przeciwko organizmom patogennym ze środowiska zewnętrznego i nieprawidłowym komórkom własnego organizmu, z drugiej jednak strony biorą udział w procesach patologicznych prowadzących do uszkodzeń w komórkach, które związane są z etiologią wielu chorób, dlatego badania nad antyoksydacyjnym działaniem menopauzalnej terapii hormonalnej pozostają nadal aktualnym i otwartym zagadnieniem.

Piśmiennictwo

1. Stevenson JC, Oladipo A, Manassiev N, et al. Randomized trial of effect of transdermal continuous combined harmone replacement therapy on cardiovascular risk markers. Br J Haematol 2004; 124: 802-8.
2. Holvoet P, Collen D. Oxidation of low density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. Atherosclerosis 1998; 137 (supl.): S33-38.
3. Bednarek-Tupikowska G, Tupikowski K, Bidzinska B, et al. The effect of estrogen deficiency, estrogen and estro-progestagene therapy on total plasma homocysteine and serum lipid peroxide levels in postmenopausal women. Ginekol Pol 2005; 76: 687-92.
4. Schachinger V. Therapeutische Optionen zur Verbesserung der Myokardperfusion bei koronarer Atherosklerose. Herz 1998; 23: 116-29.
5. Pereira IR, Bertolami MC, Faludi AA, et al. Lipid peroxidation and nitric oxide inactivation in postmenopausal women. Arq Bras Cardiol 2003; 80: 406-23.
6. Kim YD, Chen B, Beauregard J, et al. 17 beta-estradiol prevents dysfunction of canine coronary endothelium and myocardium and reperfusion arrhythmias after brief ischemia/reperfusion. Circulation 1996; 94: 2901-8.
7. Bowles JT. The evolution of ageing: a new approach to an old problem of biology. Med Hypotheses 1998; 51: 179-221.
8. Hasselwander O, Young IS. Oxidative stress in chronic renal failure. Free Radic Res 1998; 29: 1-11.
9. Park KG, Kim MJ, Kim HS, et al. Prevention and treatment of macroangiopathy: focusing on oxidative stress. Diabetes Res Clin Pract 2004; 66 (supl. 1): S57-62.
10. Datta HK, Rathod H, Manning P, et al. Parathyroid hormone induces superoxide anion burst in the osteoclast: evidence for the direct instantaneous activation of the osteoclast by the hormone. J Endocrinol 1996; 149: 269-75.
11. Isomura H, Fujie K, Shibata K, et al. Bone metabolism and oxidative stress in postmenopausal rats with iron overload. Toxicology 2004; 197: 93-100.
12. Evans DM, Ralston SH. Nitric oxide and bone. J Bone Miner Res 1996; 11: 300-5.
13. Yu X, Tang Y, Li F, et al. Protection against hydrogen peroxide-induced cell death in cultured human retinal pigment epithelial cells by 17beta-estradiol: a differential gene expression profile. Mech Ageing Dev 2005; 126: 1135-45.
14. Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. Reprod Biol Endocrinol 2005; 3: 28.
15. Hung AJ, Stanbury MG, Shanabrough M. Estrogen, synaptic plasticity and hypothalamic reproductive aging. Exp Gerontol 2003; 38: 53-9.
16. Demirbag R, Yilmaz R, Erel O. The association of total antioxidant capacity with sex hormones. Scand Cardiovasc J 2005; 39: 172-6.
17. Miquel J, Ramirez-Bosca A, Ramirez-Bosca JV, et al. Menopause: a review on the role of oxygen stress and favorable effects of dietary antioxidants. Arch Gerontol Geriatr 2006; 42: 289-306.
18. Vincent HK, Vincent KR, Bourguignon C, Braith RW. Obesity and postexercise oxidative stress in older women. Med Sci Sports Exerc 2005; 37: 213-9.

19. Stetkiewicz T, Połać I, Stachowiak G, et al. Assessment of the influence of hormonal replacement therapy in postmenopausal women on reactive oxigene intermediate generation by neutrophils. Acta Toxicologica 2003; 11: 75-8.
20. Moorthy K, Sharma D, Basir SF, Baquer NZ. Administration of estradiol and progesterone modulate the activities of antioxidant enzyme and aminotransferases in naturally menopausal rats. Exp Gerontol 2005; 40: 295-302.
21. Claassen H, Schunke M, Kurz B. Estradiol protects cultured articular chondrocytes from oxygen-radical-induced damage. Cell Tissue Res 2005; 319: 439-45.
22. Telci A, Cakatay U, Akhan SE, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy use decreases oxidative protein damage. Gynecol Obstet Invest 2002; 54: 88-93.
23. Shimizu I. Impact of oestrogens on the progression of liver disease. Liver Int 2003; 23: 63-9.
24. Bednarek-Tupikowska G. Antioxidant properties of estrogenes. Ginekol Pol 2002; 73: 61-7.
25. Borras C, Gambini J, Gomez-Cabrera MC, et al. 17beta-oestradiol up-regulates longevity-related, antioxidant enzyme expression via the ERK1 and ERK2 [MAPK]/NFkappaB cascade. Aging Cell 2005; 4: 113-8.
26. Ke RW, Todd Pace D, Ahokas RA. Effect of short-term hormone therapy on oxidative stress and endothelial function in African American and Caucasian postmenopausal women. Fertil Steril 2003; 79: 1118-22.
27. Akcay YD, Sagin FG, Sendag F, et al. Effects of estrogen-only therapy on LDL oxidation in women with hysterectomy: does paraoxonase genotype play a role? Maturitas 2006; 53: 325-32.
28. Bednarek-Tupikowska G, Tupikowski K, Bidzinska B, et al. Serum lipid peroxides and total antioxidant status in postmenopausal women on hormone replacement therapy. Gynecol Endocrinol 2004; 19: 57-63.