

# Środowisko a gospodarka hormonalna u kobiet

*Environment  
and hormone  
(im)balance in  
women*

*część 1*

**Przyczyny zmienności  
w stężeniach  
hormonów płciowych**

*Causes of variation in the  
concentration of sex hormones*

*część 2*

**Zaburzenia  
w metabolizmie  
estrogenów  
i ich konsekwencje**

*Dysfunctions in estrogens  
metabolism and their  
consequences*



# Środowisko a gospodarka hormonalna u kobiet

*Environment  
and hormone  
(im)balance in  
women*



*część 1*

**Przyczyny zmienności  
w stężeniach  
hormonów płciowych**

*Causes of variation in the  
concentration of sex hormones*

*część 2*

**Zaburzenia  
w metabolizmie  
estrogenów  
i ich konsekwencje**

*Dysfunctions in estrogens  
metabolism and their  
consequences*

redaktor naukowy  
**Maria Kapiszewska**

Rada Wydawnicza Krakowskiej Akademii im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego:  
Klemens Budzowski, Maria Kapiszewska, Zbigniew Maciąg, Jacek M. Majchrowski

Recenzje:

prof. dr hab. Maria Słomczyńska, prof. dr hab. Andrzej Klein

Redaktor serii:

Maria Kapiszewska

Korekta:

Zespół

Okładka:

Joanna Sroka

Copyright© by Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego  
Kraków 2011

ISBN 978-83-7571-195-0

Żadna część tej publikacji nie może być powielana ani magazynowana w sposób umożliwiający ponowne wykorzystanie, ani też rozpowszechniana w jakiegokolwiek formie za pomocą środków elektronicznych, mechanicznych, kopiujących, nagrywających i innych, bez uprzedniej pisemnej zgody właściciela praw autorskich

Na zlecenie:

Krakowskiej Akademii im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego

[www.ka.edu.pl](http://www.ka.edu.pl)

Wydawca:

Krakowskie Towarzystwo Edukacyjne sp. z o.o. – Oficyna Wydawnicza AFM

Kraków 2011

Sprzedaż prowadzi:

Księgarnia u Frycza

Kampus Krakowskiej Akademii im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego

ul. Gustawa Herlinga-Grudzińskiego 1

30-705 Kraków

tel./faks: (12) 252 45 93

e-mail: [ksiegarnia@kte.pl](mailto:ksiegarnia@kte.pl)

DTP:

Joanna Sroka

Druk i oprawa:

Krakowskie Towarzystwo Edukacyjne sp. z o. o.

---

Monografia powstała w ramach grantu MNiSW Nr N N404 055 136

# Spis treści/Contents

## Część 1/Part 1

### Przyczyny zmienności w stężeniach hormonów płciowych *Causes of variation in the concentration of sex hormones*

**Maria Kapiszewska**

Przedmowa do części 1/Preface – part 1..... 17

Wykaz skrótów/List of abbreviations..... 23

**Grażyna Jasińska**

Ekologiczne i ewolucyjne przyczyny zmienności w stężeniach hormonów płciowych  
*Ecological and evolutionary determinants of variation in the levels of sex hormones..... 27*

**Marek Mędraś, Eliza Kubicka, Paweł Józków**

Wysiłek fizyczny a hormony płciowe u kobiet  
*Physical activity and sex hormones in women ..... 41*

**Barbara Józefik**

Anoreksja i bulimia psychiczna: uwarunkowania i rozpowszechnienie  
*Anorexia and bulimia nervosa: factors and prevalence..... 49*

**Leszek Pawłowski**

Zaburzenia hormonalne u kobiet w anoreksji  
*Hormonal disorders in women suffering from anorexia ..... 63*

**Bogusław Pawłowski**

Atrakcyjność i preferencje kobiet w zależności od fazy cyklu menstruacyjnego  
*Attractiveness and women's preferences in dependence of the phase of menstrual cycle ..... 79*

**Anna Ziomkiewicz-Wichary**

Stres psychospołeczny jako czynnik kształtujący zmienność w stężeniach steroidowych hormonów cyklu menstruacyjnego  
*Psychosocial stress as a factor affecting variation in steroid hormone levels during the menstrual cycle..... 93*

**Ilona Nenko, Grażyna Jasińska**

Koszty reprodukcji a stan zdrowia i długość życia kobiet  
*Costs of reproduction in relation to health status and life span in women*.....105

**Anna Merklinger-Gruchała, Grażyna Jasińska**

Żywnienie a stężenia hormonów płciowych (estrogenów i progesteronu)  
u kobiet w wieku rozrodczym: implikacje dla ryzyka raka piersi  
*Nutrition impact on the concentrations of sex hormones (estrogens and progesterone)  
in women of reproductive age: implications for breast cancer risk*.....119

**Część 2/Part 2**

**Zaburzenia w metabolizmie estrogenów i ich konsekwencje**  
***Dysfunctions in estrogens metabolism and their consequences***

**Maria Kapiszewska**

Przedmowa do części 2/Preface – part 2.....137

Wykaz skrótów/List of abbreviations.....143

**Małgorzata Kalemba-Drożdż, Maria Kapiszewska**

Udział polimorfizmu genetycznego w biosyntezie estrogenów.  
Ryzyko nowotworów hormonozależnych  
*Genetic polymorphism in biosynthesis of estrogens.  
The risk of hormone-dependent neoplasms*.....149

**Małgorzata Kalemba-Drożdż, Stanisław Matusik, Tomasz Milewicz,  
Maria Kapiszewska**

Udział metabolitów pośrednich w metabolizmie estrogenów w uszkodzeniach  
oksydacyjnych DNA kobiet w ciąży analizowany metodą ścieżek  
*Intermediate metabolites of estrogen metabolism in oxidative DNA damage  
in pregnant women studied by paths*.....163

**Jerzy Jaśkiewicz, Jagoda Drąg, Dorota Lizak**

Heterogenność puli kwasów tłuszczowych w organizmie człowieka ze szczególnym  
uwzględnieniem metabolizmu tych związków w okresie ciąży  
*Heterogeneity of fatty acids in human body with particular emphasis  
on metabolism of these compounds in pregnancy*.....181

**Ewa L. Gregoraszczyk**

Ksenoestrogeny środowiskowe a zaburzenia płodności i inne skutki zdrowotne  
*Environmental xenoestrogens vs. impaired fertility and other health effects*.....199

**Anna Merklinger-Gruchała, Maria Kapiszewska**

Oddziaływanie zanieczyszczeń powietrza na kondycję płodu  
*The impact of air pollution on the condition of the fetus*.....213

**Maria Kapiszewska**

„Rozmowa receptorów” ER – AhR i epigenetyczna pamięć.  
Mechanizm adaptacyjny czy wzrost toksyczności środowiskowych zanieczyszczeń?  
*ER – AhR “receptor cross-talk” and epigenetic memory.*  
*Adaptive mechanism vs. the increase in toxicity of environmental pollutants*.....227

**Kazimierz Karolewski**

Profilaktyka i leczenie najczęstszych hormonozależnych nowotworów  
złośliwych u kobiet  
*Prevention and treatment of hormone-dependent cancers common in women*.....245

Noty o autorach/*About the authors*.....259





# Środowisko a gospodarka hormonalna u kobiet

*Environment  
and hormone  
(im)balance in  
women*

*część 1*

**Przyczyny zmienności  
w stężeniach  
hormonów płciowych**

*Causes of variation in the  
concentration of sex hormones*



# Spis treści/Contents

## Część 1/Part 1

### Przyczyny zmienności w stężeniach hormonów płciowych

### *Causes of variation in the concentration of sex hormones*

**Maria Kapiszewska**

Przedmowa do części 1/Preface – part 1..... 17

Wykaz skrótów/List of acronyms..... 23

**Grażyna Jasińska**

Ekologiczne i ewolucyjne przyczyny zmienności w stężeniach hormonów płciowych

*Ecological and evolutionary determinants of variation in the levels of sex hormones..... 27*

Wprowadzenie

*Introduction ..... 28*

Czynniki ontogenetyczne

*Ontogenetic factors ..... 29*

Czynniki stylu życia w dorosłości

*Factors related to life style in adulthood ..... 30*

Czynniki genetyczne

*Genetic factors..... 31*

Interakcje czynników

*Interactions of factors ..... 32*

Spojrzenie ewolucyjne na zmienność w stężeniach hormonów

*Evolutionary perspective on variation in sex hormone levels ..... 33*

Zagadnienia metodologiczne

*Methodological approach ..... 35*

Znaczenie badań ekologii reprodukcyjnej

*Significance of reproductive ecology studies ..... 36*

Literatura

*References..... 37*

**Marek Mędraś, Eliza Kubicka, Paweł Józków**

Wysiłek fizyczny a hormony płciowe u kobiet

*Physical activity and sex hormones in women ..... 41*

## **Barbara Józefik**

<b>Anoreksja i bulimia psychiczna: uwarunkowania i rozpowszechnienie</b> <i>Anorexia and bulimia nervosa: factors and prevalence</i> .....	49
Wprowadzenie	
<i>Introduction</i> .....	50
Ocena rozpowszechnienia zaburzeń odżywiania – trudności metodologiczne	
<i>Evaluation of prevalence of eating disorders –         methodological problems</i> .....	52
Rozpowszechnienie zaburzeń jedzenia w różnych kulturach	
<i>Prevalence of eating disorders in different cultures</i> .....	54
Płeć, wiek a zaburzenia jedzenia	
<i>Eating disorders in relation to sex and age</i> .....	55
Czynniki ryzyka	
<i>Risk factors</i> .....	57
Podsumowanie	
<i>Summary</i> .....	59
Literatura	
<i>References</i> .....	59

## **Leszek Pawłowski**

<b>Zaburzenia hormonalne u kobiet w anoreksji</b> <i>Hormonal disorders in women suffering from anorexia</i> .....	63
Wprowadzenie	
<i>Introduction</i> .....	63
Czynniki hormonalne zmieniające się – lub mogące mieć wpływ na objawy – w przebiegu anoreksji	
<i>Hormonal factors changing in anorexia         or influencing its symptoms</i> .....	67
Próba wyjaśnienia zjawiska anoreksji w oparciu o wiedzę dotyczącą regulacji hormonalnej	
<i>An attempt to explain anorexia based on knowledge         about hormonal regulation</i> .....	71
Czy kryterium utraty miesiączek i/lub zaburzeń hormonalnych na osi przysadka–gonady istotnie odróżnia anoreksję od innych zaburzeń jedzenia, zwłaszcza od bulimii?	
<i>Does the criterion of amenorrhea and/or hormonal disturbances         from the pituitary–gonadal axis significantly distinguish anorexia         from other eating disorders, especially bulimia?</i> .....	74
Podsumowanie	
<i>Summary</i> .....	75
Literatura	
<i>References</i> .....	76

### **Bogusław Pawłowski**

Atrakcyjność i preferencje kobiet w zależności od fazy cyklu menstruacyjnego <i>Attractiveness and women's preferences in dependence of the phase of menstrual cycle</i> .....	79
Wprowadzenie <i>Introduction</i> .....	80
Atrakcyjność kobiety w zależności od fazy cyklu menstruacyjnego <i>Attractiveness of a woman in dependence of the phase of menstrual cycle</i> .....	83
Atrakcyjność budowy ciała kobiety <i>Attractiveness of a woman's body shape</i> .....	83
Atrakcyjność twarzy kobiety <i>Attractiveness of a woman's face</i> .....	84
Atrakcyjność głosu i zapachu kobiety <i>Attractiveness of a woman's voice and scent</i> .....	84
Wpływ fazy cyklu menstruacyjnego na preferencje kobiet <i>Influence of the phase of menstrual cycle on women's preferences</i> .....	85
Zmienność innych kobiecych preferencji w cyklu <i>Variation in other women's preferences across the menstrual cycle</i> .....	88
Podsumowanie <i>Summary</i> .....	88
Literatura <i>References</i> .....	89

### **Anna Ziomkiewicz-Wichary**

Stres psychospołeczny jako czynnik kształtujący zmienność w stężeniach steroidowych hormonów cyklu menstruacyjnego <i>Psychosocial stress as a factor affecting variation in steroid hormone levels during the menstrual cycle</i> .....	93
Wprowadzenie <i>Introduction</i> .....	94
Mechanizm reakcji stresowej <i>Mechanism of stress response</i> .....	95
Oddziaływanie stresu na funkcje reprodukcyjne i wydzielanie steroidowych hormonów cyklu menstruacyjnego <i>Stress impact on reproductive functions and steroid hormone secretion during the menstrual cycle</i> .....	96
Różnice indywidualne w odpowiedzi na stres <i>Inter-individual variability in stress response</i> .....	98

Stres psychospołeczny a wydzielanie estrogenów i progesteronu <i>Influence of psychosocial stress on estrogen and progesterone secretion</i> .....	99
Podsumowanie <i>Summary</i> .....	101
Literatura <i>References</i> .....	102
 <b>Ilona Nenko, Grażyna Jasińska</b>	
Koszty reprodukcji a stan zdrowia i długość życia kobiet <i>Costs of reproduction in relation to health status and life span in women</i> .....	105
Wprowadzenie <i>Introduction</i> .....	106
Stan odżywienia <i>Nutritional status</i> .....	107
Ryzyko wystąpienia nadwagi i otyłości <i>Risk of overweight and obesity</i> .....	107
Stan zdrowia <i>Health status</i> .....	108
Ryzyko zachorowania i zgonu z powodu cukrzycy i chorób układu krążenia <i>Risk of diabetes and cardiovascular diseases and risk of death from these diseases</i> .....	109
Ryzyko wystąpienia nowotworów reprodukcyjnych <i>Risk of reproductive system cancers</i> .....	109
Długość życia <i>Life span</i> .....	111
Podsumowanie <i>Summary</i> .....	112
Literatura <i>References</i> .....	113
 <b>Anna Merklinger-Gruchała, Grażyna Jasińska</b>	
Żywnienie a stężenia hormonów płciowych (estrogenów i progesteronu) u kobiet w wieku rozrodczym: implikacje dla ryzyka raka piersi <i>Nutrition impact on the concentrations of sex hormones (estrogens and progesterone) in women of reproductive age: implications for breast cancer risk</i> .....	119
Wprowadzenie <i>Introduction</i> .....	120
Korelaty stężeń hormonów płciowych związane ze spożyciem energii <i>Correlates of sex hormone concentrations associated with energy consumption</i> .....	121

Składniki odżywcze a stężenia hormonów płciowych	
<i>Nutrient effect on sex hormone concentrations</i> .....	123
Spożycie alkoholu a stężenia hormonów płciowych	
<i>Alcohol consumption and sex hormone concentrations</i> .....	123
Proponowane mechanizmy biologiczne wiążące sposób żywienia ze stężeniami hormonów płciowych	
<i>Proposed biological mechanisms linking dietary patterns with sex hormone concentrations</i> .....	124
Całościowa ocena sposobu żywienia a stężenia hormonów płciowych	
<i>Overall assessment of dietary patterns in relation to sex hormone concentrations</i> .....	125
Czy można wskazać implikacje dla ryzyka raka piersi?	
<i>Can any implications of dietary patterns for breast cancer risk be unraveled?</i> .....	126
Literatura	
<i>References</i> .....	127





## *Przedmowa do części 1*

Jednym z istotnych zagadnień, którymi zajmują się stratedzy medycyny prewencyjnej w ostatnich latach, jest próba ustalenia, w jakim stopniu zmienność w stężeniu jednego z najważniejszych hormonów płciowych u kobiet –  $17\beta$ -estradiolu produkowanego przez jajniki w powtarzającym się regularnie cyklu miesięcznym – zależy od stylu życia i oddziaływań środowiskowych, a w jakim jest raczej rezultatem profilu genów kodujących enzymy zaangażowane w produkcję tego hormonu. Zmienność ta obserwowana jest zarówno na poziomie osobniczym, jak i między populacjami zamieszkującymi różne rejony geograficzne i często opisywanymi jako grupy etniczne.

Zainteresowanie tymi zagadnieniami ma znaczenie nie tylko jako element promocji zdrowia kobiet, ale także z uwagi na ważny charakter poznawczy. Wynika to między innymi z faktu, że tak zwany całożyciowy poziom estrogenów – uwarunkowany w znacznym stopniu okresem między menarche a menopauzą, wiekiem urodzenia pierwszego dziecka i liczbą dzieci – może być jednym z istotnych czynników ryzyka nowotworów hormonozależnych. Natomiast tzw. wyczerpanie energetyczne, będące rezultatem wielu następujących po sobie cięż, szczególnie w sytuacji częstego występowania ujemnego bilansu energetycznego w organizmie kobiety, może skutkować zwiększonym ryzykiem różnych chorób chronicznych. Problem wielodzietności dotyczy raczej krajów rozwijających się niż zamożnych zachodnich krajów. W tych ostatnich wyczerpanie energetyczne wiąże się raczej z zaburzeniami w odżywianiu, często kończącymi się rozwojem anoreksji czy bulimii. Problemy te, oraz towarzysząca im zmienność w stężeniu hormonów płciowych w okresie reprodukcyjnym, powinny być w dużej mierze rozpatrywane w kontekście adaptacyjnych procesów ewolucyjnych wywołanych zmianami środowiskowymi.

W pierwszej części monografii „Środowisko i gospodarka hormonalna u kobiet”, o podtytule „Przyczyny zmienności w stężeniach hormonów płciowych”, omówione zostały ewolucyjne i ekologiczne przyczyny zmienności w stężeniach hormonów płciowych, między innymi takie, jak sposób odżywiania, niedożywienie będące wynikiem anoreksji i bulimii, stres psychospołeczny czy wysiłek fizyczny.

Do każdego z omawianych zagadnień włączono rozważania dotyczące konsekwencji zdrowotnych, wynikających z zaburzeń w produkcji hormonów. To właśnie ekologia reprodukcyjna człowieka obejmuje wiedzę z zakresu ewolucyjnej ekologii, skupiającej swoje zainteresowania na związku pomiędzy prawidłowo przebiegającym metabolizmem hormonów, a udaną reprodukcją i pozostawieniem płodnego potomstwa. W ciągle zmieniającym się świecie nie wystarcza już zaprogramowana biologicznie zdolność do reprodukcji i płodności, niezbędna stała się także zdolność do buforowania zmian środowiskowych poprzez uruchomienie procesów adaptacyjnych. Umiejętność ta ma ogromne znaczenie, gdyż nakłady energetyczne związane z rozrodczością, karmieniem piersią, opiekowaniem się potomstwem powinny się zwrócić w postaci zdrowego potomstwa.

Ocenę zależności między zdolnością do reprodukcji a dostępnością zasobów energetycznych jako mechanizmem adaptacyjnym, przedstawiła w rozdziale pierwszym **Grażyna Jasińska**. Autorka zwraca uwagę na skutki, jakie wywierają niedobory energetyczne, oddziałujące zarówno bezpośrednio na rozwijający się płód (spadek masy urodzeniowej i wskaźnika otłuszczenia), jak i na kondycję zdrowotną w życiu dorosłym. Opisuje także zjawisko supresji reprodukcyjnej jako czynnika adaptacyjnego. Podkreśla, że czynniki, które zdają się wpływać na zmienność hormonalną (asymetria fluktuacyjna, praca fizyczna, kształt ciała, obecność fitoestrogenów w diecie) nie zawsze muszą być przyczyną tego zjawiska i że bezpieczniej jest traktować je jako korelaty stężeń hormonów. Wydaje się, że największy udział w supresji reprodukcyjnej – poza niewystarczającym dostępem do zasobów energetycznych – ma intensywna aktywność fizyczna w postaci tak pracy fizycznej, jak i uprawiania sportu wyczynowego. Aktywność taka obniża poziom hormonów, co z jednej strony ma znaczenie w profilaktyce nowotworów hormonozależnych – dzięki obniżeniu całożyciowej puli estrogenów, z drugiej jednak – może istotnie zmniejszyć zdolność zapłodnienia.

O wpływie wysiłku fizycznego związanego z uprawianiem sportu wyczynowego na zaburzenia funkcji układu rozrodczego – tzw. zespół triady sportsmenek (zaburzenia odżywiania, osteoporoza oraz dysfunkcje hormonalne) piszą **Mędraś i wsp.** w rozdziale drugim. Analizowany problem objawia się w „sportowym opóźnieniu dojrzewania płciowego”, a także w zaburzeniach w miesiączkowaniu. Autorzy rozdziału drugiego opisują mechanizm tego zjawiska analizując zmiany, jakie w funkcji osi podwzgórze–przysadka–jajniki wystąpić mogą w patogenezie triady sportsmenek. Rezultatem tych zaburzeń jest zwykle obniżenie stężenia  $17\beta$ -estradiolu, skrócenie fazy lutealnej oraz obniżenie stężenia progesteronu. Wszystkie te hormonalne zmiany mogą doprowadzić do spadku płodności, a nawet do niepłodności. Można uznać, że efekt ten jest wyrazem zdolności adaptacyjnych organizmu, także związanych z niekorzystnym bilansem energetycznym, wymienianym już wcześniej przez Jasińską. Niekorzystny bilans energetyczny i w ślad za tym idący spadek ilości tkanki tłuszczowej, bywają często wynikiem nie tylko intensywnego wydatkowania energii, ale także stosownych powszechnie przez sportsmenki długotrwałych restrykcji kalorycznych.

Drastyczne ograniczenia kaloryczne u zdrowych młodych kobiet mogą prowadzić do głębokich zaburzeń w odżywianiu, często kończących się anoreksją i bulimią. Jedną z przyczyn wydaje się nadmierna koncentracja uwagi kobiet na masie ciała i wyglądzie fizycznym. O chorobach tych i ich etiologii w aspekcie psychologicznym pisze **Barbara Józefik** (rozdział trzeci).

Rozważania te rozszerzane są następnie o próbę wyjaśnienia zjawiska anoreksji w oparciu o wiedzę dotyczącą regulacji hormonalnej. **Leszek Pawłowski** w rozdziale czwartym omawia konsekwencje zaburzeń, które mogą wówczas wystąpić, takie jak np. utrata miesiączki i/lub zaburzenia hormonalne na osi podwzgórze–przysadka–jajniki. Z uwagi na brak miesiączek lub nieregularne miesiączkowanie (to ostatnie jest bardziej typowe dla bulimii), zarówno kobiety cierpiące na anoreksję, jak i kobiety cierpiące na bulimię mogą mieć zdecydowanie częściej, niż zdarza się to w populacji ogólnej, kłopoty z donoszeniem ciąży i urodzeniem dziecka o prawidłowej masie ciała. Co prawda, jak piszą autorzy obu rozdziałów, etiologia tych zaburzeń jest ciągle nieznana, jednak istotny wydaje się związek pomiędzy wzrostem stężenia estrogenów w okresie pokwitania, a zmniejszaniem apetytu. Jak zauważa autor, spadek poziomu estrogenów wywołany podjętą głodówką przyczynia się do rozwijania i utrwalenia nieprawdziwego wyobrażenia o własnym wyglądzie głodzącej się kobiety. **Barbara Józefik** pojawienie się tego rodzaju zaburzeń w odżywianiu przypisuje raczej czynnikom kulturowym, które każą kobietom postrzegać atrakcyjność w niedowadze.

Kulturowo uwarunkowane obsesje na punkcie wyglądu i wiążące się z nią zaburzenia chorobowe, stoją w jawnej sprzeczności z biologiczną i ewolucyjną funkcją reprodukcyjną. Czyżby zatem współczesna kultura działała wbrew biologicznemu zadaniu przeżycia i płodności? Czyżby to był kolejny przejaw zakłócenia równowagi pomiędzy naszym genomem, kształtowanym przez setki pokoleń w innych warunkach środowiskowych, a warunkami panującymi obecnie? – pyta **Józefik**. W jakim stopniu w zaburzeniach w odżywianiu bierze udział metabolizm hormonalny, a w jakim może jeszcze niezdefiniowane zmiany w genomie? Czy są one czynnikami sprawczymi, czy raczej podążają za opisywanym zaburzeniem? A może wskutek spadku masy ciała osłabienie wydzielniczej funkcji gruczołowej części przysadki obniża poziom aktywności gruczołów płciowych, a tym samym następuje spadek stężenia hormonów (estrogenów), co z kolei hamuje apetyt? Efekt ten może ulegać nasileniu, bo jak zauważa **Leszek Pawłowski**, spadek stężenia estrogenów w anoreksji prowadzi do zaniku ochronnej roli tych hormonów przed zagrażającymi psychozami, sprzyjając tym samym pogłębieniu się i przyspieszeniu rozwoju psychopatologii.

Nie ulega wątpliwości, że restrykcje pokarmowe z punktu widzenia biologicznego przetrwania są dezadaptacyjne. Poziom estrogenów nie tylko okazuje się bowiem czynnikiem determinującym płodność, ale także, jak zauważa **Bogusław Pawłowski** w rozdziale piątym, odpowiedzialnym za postrzeganie kobiet w fazie owulacji, kiedy stężenie tego hormonu jest najwyższe, jako bardziej atrakcyjnych. Ponadto faza ta,

według Bogusława Pawłowskiego, związana jest także z preferencjami w wyborze krótkoterminowego i długoterminowego partnera – w zależności od fazy cyklu, w której dojdzie do spotkania. Hipoteza ta wydaje się nieco ekscentryczna. Sam autor dostrzega to, bo podkreśla, że „zmiany atrakcyjności i preferencji kobiet w cyklu mają jednak charakter stosunkowo subtelny i nie zawsze są wykrywane w badaniach naukowych”. Wydaje się, że największe znaczenie w takich badaniach antropometrycznych mają sposoby pomiaru atrakcyjności. Mimo że współcześnie fluktuacje hormonalne, idące w parze z atrakcyjnością fizyczną kobiety, mają swoje podłoże ewolucyjne, to w czasach zdominowanych przez przemysł kosmetyczny trudniej taką zależność badać.

Biologia zatem czy raczej uwarunkowania cywilizacyjne, kulturowe, mody, styl życia – próbując sprostać wymaganiom współczesności jakże odbiegającej od okresu, w którym kształtowała się nasza fizjologia – determinują zmienność hormonalną? Czyżbyśmy tworzyli zasady cywilizacyjne i wysyłali społeczne sygnały sprzeczne z naszym ewolucyjnym zadaniem? Na te pytania nie znajdziemy jednoznacznej odpowiedzi. Fizyczność, zapewniająca optymalne zasoby energetyczne do rozwoju płodu, jako element atrakcyjności seksualnej, a tym samym czynnik wspomagający spełnienie biologicznej roli reprodukcji, wypierany jest przez przekazy kulturowe, przynajmniej w naszej zachodniej cywilizacji.

Płynący ze świata mody przekaz, że tylko zgrabna, szczupła kobieta jest atrakcyjna, prowadzi do nadmiernego wychudzenia. Jednocześnie silna presja cywilizacyjna każe kobiecie pełnić ogromnie wymagające role społeczne, zawodowe, polityczne. To nie może nie wpływać na jej biologię. Istotne wydaje się zatem włączenie w te rozważania uwarunkowań sytuacji społeczno-ekonomicznej kobiety, której zwykle towarzyszy nadmierny stres.

O znaczeniu stresu psychospołecznego w zaburzeniach długości cyklu menstruacyjnego, przyspieszeniu menarche, zaburzeniach wydzielania gonadotropin, spontanicznych aborcjach, a także zaburzeniach w wydzielaniu hormonów płciowych – napisała **Anna Ziomkiewicz-Wichary** (w rozdziale szóstym). Postrzega ona stres jako mobilizację i szybkie zużywanie zasobów energetycznych organizmu. Powoduje to zmniejszenie szansy, a może nawet zahamowanie długofalowych wysokoenergetycznych inwestycji organizmu kobiety w reprodukcję. Reprodukcja wymaga bowiem dostępu do zasobów energetycznych i to nie tylko w okresie prenatalnym, ale także postnatalnym, obejmującym wysokie nakłady energetyczne podczas laktacji oraz podczas długotrwałego okresu edukacji, aż do osiągnięcia wieku usamodzielnienia się potomstwa. Sukces reprodukcyjny warunkowany jest we współczesnym świecie, przynajmniej w niektórych kręgach cywilizacyjnych, statusem społecznym. Jego pogorszenie musi zatem wywołać reakcje stresowe. Rosnący poziom hormonów stresu może zahamować reprodukcję, obniżając wytwarzanie estrogenów w wyniku zmian w funkcji układu podwzórce-przysadka-jajniki.

W pewnych sytuacjach, o czym przypomina Ziomkiewicz-Wichary, stres może także prowadzić do podniesienia stężenia tych hormonów, aby utrzymać podstawowe funkcje życiowe organizmu. Taki mechanizm wydaje się wyrazem zdolności adaptacyjnej organizmu jako ewolucyjnego priorytetu. W warunkach chronicznego stresu wyczerpywanie zasobów energetycznych, prowadząc do powstania ujemnego bilansu energetycznego, będzie upośledzało rozmnażanie. Rozważania dotyczące czynników wpływających na indywidualną reaktywność na stres, skłaniają autorkę do wniosku, że poza kształtowaną ewolucyjnie zmiennością genetyczną, istotnym elementem w radzeniu sobie ze stresem w życiu dorosłym są warunki, w jakich rozwija się płód. Stres prenatalny i wczesny postnatalny, w świetle najnowszych badań, może mieć kluczowe znaczenie i to on właśnie może warunkować stopień zaburzeń reprodukcyjnych. Ten okres życia bowiem wyznaczać może indywidualną zmienność odpowiedzi na stres, a tym samym determinować jego skutki.

Konsekwencją stresu okazuje się nie tylko obniżenie rezerw energetycznych organizmu, ale także – podkreśla autorka – symptom tzw. objadania się. Jego rezultatem jest wzrost masy ciała, niekiedy otyłość, pociągająca za sobą często zmiany obniżające także zdolność do zapłodnienia. Dwie odmienne reakcje organizmu, ale podobny efekt.

Stres może także prowadzić do nadmiernego wyczerpania organizmu, co wynika ze zbyt dużych energetycznych inwestycji reprodukcyjnych związanych z wielodziećnością. Mimo że wielodziećność obniża ryzyko nowotworów hormonozależnych, a dzieje się tak, gdy urodzenie pierwszego dziecka nastąpiło przed ukończeniem przez kobietę 20. roku życia, to koszty reprodukcji nie pozostają bez negatywnego wpływu na zdrowie kobiety. Temu zagadnieniu poświęcony został kolejny rozdział. O konsekwencjach „syndromu wycieńczenia matczyngo” i jego odmiennych objawach w społeczeństwach zarówno o ograniczonym, jak i o nadmiernie łatwym dostępie do zasobów żywieniowych, piszą **Ilona Nenko** i **Grażyna Jasińska** (rozdział siódmy). W jednym i drugim przypadku syndrom ten wiąże się z często odległą zwiększoną podatnością na choroby i jak dowodzą autorki, przyspieszonym starzeniem się organizmu, a także skróceniem długości życia w związku z długotrwałym niedożywieniem matki. W społecznościach, w których takiej zależności nie obserwowano, wydaje się, że działa mechanizm obniżający wymagania energetyczne metabolizmu podstawowego, tak w czasie ciąży, jak i podczas karmienia piersią. Opisywane zjawiska zdają się zależeć od liczby dzieci, a nawet ich płci.

Skutki wielodziećności u zdrowych kobiet w społeczeństwach dostatnich manifestują się często wzrostem masy ciała prowadzącym do nadwagi, a nawet otyłości. To z kolei jest przyczyną wzrostu ryzyka wielu chorób cywilizacyjnych, takich jak cukrzyca czy choroby układu krążenia, w konsekwencji prowadząc do skrócenia długości życia kobiety.

Znaczenie bilansu energetycznego w stężeniu hormonów płciowych jest – jak wynika z treści dotychczasowych rozważań – ogromnie ważne, ale pytanie, które stawiają sobie autorki – **Anna Merklinger-Gruchała** i **Grażyna Jasińska** – w kolejnym rozdziale, rozszerza to zagadnienie o wskaźnik jakości diety, czyli skład posiłków obejmujący zawartość i jakość składników odżywczych. Powołując się na własne badania, uzupełnione o dane z literatury przedmiotu, analizują one, jak różne rodzaje diet, a także różne ich składniki wpływają na poziom hormonów w okresie cyklu miesięcznego. Niestety, brak jednoznaczności w zebranych wynikach nie pozwala na stwierdzenie, czy któryś ze składników diety jest szczególnie ważny. Interesujący wydaje się jedynie wpływ błonnika, kwasów tłuszczowych, a w szczególności stosunku wielonienasyconych kwasów tłuszczowych do nasyconych kwasów tłuszczowych, a także flawonoidów i alkoholu.

Zebrane w tej części prace wskazują, że biologiczne przyzwolenie na reprodukcję jest nierozdzielnie związane ze stylem życia, który często pozostaje w sprzeczności z ewolucyjnymi uwarunkowaniami biologicznymi, zaprogramowanymi na uzyskanie jak największego sukcesu reprodukcyjnego. Mimo tego paradygmatu, liczy się nie tylko liczba, ale i jakość biologiczna potomstwa. Dlatego supresja reprodukcyjna postrzegana bywa raczej jako wyraz zdolności adaptacyjnej, niż jako zjawisko patologiczne.

W drugiej części monografii „Środowisko i gospodarka hormonalna u kobiet”, zagadnienia te zostaną rozszerzone o wpływ, jaki zanieczyszczenia środowiska mogą wywierać zarówno na produkcję hormonów płciowych kobiety, jak i zdolności reprodukcyjne i kondycję potomstwa.

Maria Kapiszewska

## Wykaz skrótów

### List of acronyms

AA (ang. <i>Arachidonic Acid</i> )	– kwas arachidonowy należący do wielonienasyconych kwasów tłuszczowych n-6
ACTH (ang. <i>Adrenocorticotropic Hormone</i> )	– hormon adrenokortykotropowy, adrenokortykotropina
AGRP (ang. <i>Agouti Gene-Related Protein</i> )	– białko Agouti
BDNF (ang. <i>Brain-Derived Neurotropic Factor</i> )	– czynnik wzrostu pochodzenia mózgowego
BMI (ang. <i>Body Mass Index</i> )	– wskaźnik masy ciała – stosunek masy ciała (wyrażonej w kilogramach) do kwadratu wysokości ciała (wyrażonej w metrach) [kg/m <sup>2</sup> ]
COMT (ang. <i>Catechol-O-Methyltransferase</i> )	– katecholo-tleno-metylotransferaza
CRH (ang. <i>Corticotropin-Releasing Hormone</i> )	– hormon uwalniający kortykotropinę; kortykoliberyna
E2 (ang. <i>Estradiol</i> )	– estradiol
FA (ang. <i>Fluctuating Asymmetry</i> )	– asymetria fluktuacyjna
FSH (ang. <i>Follicle-Stimulating Hormone</i> )	– hormon folikulotropowy; folikulotropina
GAS (ang. <i>General Adaptation Syndrome</i> )	– Ogólny Zespół Przystosowania; Ogólny Syndrom Dostosowania
GH (ang. <i>Growth Hormone</i> )	– hormon wzrostu
GnRH (ang. <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i> )	– hormon uwalniający gonadotropinę
GR (ang. <i>Glucocorticoid Receptor</i> )	– receptor glukokortykoidowy

## Wykaz skrótów

HPA (ang. <i>Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis</i> )	– oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa
IGF-1 (ang. <i>Insulin-Like Growth Factor 1</i> )	– insulinopodobny czynnik wzrostu 1
LH (ang. <i>Luteinizing Hormone</i> )	– hormon luteinizujący; lutropina
MSH (ang. <i>Melanocyte-Stimulating Hormone; Melanotropin</i> )	– hormon melanotropowy; melanotropina
n-3	– grupa wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3
n-6	– grupa wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-6
NMDA (ang. <i>N-methyl-D-aspartate</i> )	– kwas N-metylo-D-sparaginowy
NNKT	– Niezbędne Nienasycone Kwasy Tłuszczowe
PGE2 (ang. <i>Prostaglandin E2</i> )	– prostaglandyny typu E2
PGE3 (ang. <i>Prostaglandin E3</i> )	– prostaglandyny typu E3
SHBG (ang. <i>Sex Hormone Binding Globulin</i> )	– białko wiążące hormony płciowe
PI (ang. <i>Ponderal Index</i> )	– wskaźnik Rohrera
PRL (ang. <i>Prolactin</i> )	– prolaktyna
SES (ang. <i>Socioeconomic Status</i> )	– status społeczno-ekonomiczny
SHBG (ang. <i>Sex Hormone Binding Globulin</i> )	– białko wiążące hormony płciowe



## Wykaz skrótów

SK3 (ang. <i>Small-conductance calcium-activated K<sup>+</sup> channel subtype 3</i> )	– aktywowany wapniem kanał potasowy o niskiej przewodności podtyp 3
T (ang. <i>Testosterone</i> )	– testosteron
T3 (ang. <i>Triiodothyronine</i> )	– trijodotyronina
T4 (ang. <i>Tetraiodothyronine; Thyroxine</i> )	– czteroiodotyronina; tyroksyna
TRH (ang. <i>Thyrotropin-Releasing Hormone</i> )	– hormon uwalniający hormon tyreotropowy; tyreoliberyna
TSH (ang. <i>Thyroid-Stimulating Hormone</i> )	– hormon tyreotropowy; tyreotropina
TSST (ang. <i>The Trier Social Stress Test</i> )	– test stresu społecznego Triera
UCP2 (ang. <i>Mitochondrial Uncoupling Protein 2</i> )	– mitochondrialne białko rozprzegające 2
UCP3 (ang. <i>Mitochondrial Uncoupling Protein 3</i> )	– mitochondrialne białko rozprzegające 3
W/N (ang. <i>Polyunsaturated Fatty Acids to Saturated Fatty Acids Ratio</i> )	– stosunek kwasów tłuszczowych wielonienasyconych do nasyconych
WHR (ang. <i>Waist-To-Hip Ratio</i> )	– wskaźnik taliowo-biodrowy
$\alpha$ MSH (ang. <i>Melanocyte-Stimulating Hormone alpha; <math>\alpha</math>-Melanotropin</i> )	– $\alpha$ -melanotropina



# *Ekologiczne i ewolucyjne przyczyny zmienności w stężeniach hormonów płciowych*

Grażyna Jasińska<sup>1\*</sup>

## **Streszczenie**

Stężenia estradiolu i progesteronu, hormonów steroidowych cyklu menstruacyjnego, wpływają na potencjalną płodność i wiele aspektów stanu zdrowia kobiet. Zmienność w stężeniach tych hormonów wykazana została pomiędzy populacjami, kobietami w obrębie tej samej populacji, oraz pomiędzy kolejnymi cyklami tej samej kobiety. Przyczyny tej zmienności wynikają przede wszystkim z warunków środowiskowych (tj. stylu życia). Głównym czynnikiem wpływającym na stężenia hormonów jest dostępność energii metabolicznej dla organizmu. Intensywne wydatkowanie energii (sport, praca fizyczna) lub niedostateczna jej podaż w diecie i w rezultacie utrata masy ciała, skutkują supresją reprodukcyjną, polegającą na obniżeniu stężeń hormonów i w związku z tym obniżeniem szansy na zajście w ciążę.

Wpływ czynników związanych ze stylem życia w dorosłości jest dobrze udokumentowany, ale nowsze badania wskazują również na znaczenie warunków rozwoju płodowego i rozwoju w dzieciństwie na stężenia hormonów. Badana jest również zależność stężeń hormonów od czynników genetycznych, a zwłaszcza polimorfizmu genów cytochromowych.

Zmienność stężeń hormonów najczęściej jest rozpatrywana na poziomie identyfikacji czynników będących jej przyczyną i działających mechanizmów fizjologicznych. Zmienność ta wymaga jednak również wyjaśnienia z perspektywy ewolucyjnej. W tym kontekście supresja reprodukcyjna w odpowiedzi na zredukowany dostęp energii metabolicznej nie jest zjawiskiem patologicznym, lecz adaptacją ewolucyjną, mającą na celu obniżenie prawdopodobieństwa ciąży w niekorzystnych dla matki i płodu warunkach, a w skali całego życia – zwiększenie sukcesu reprodukcyjnego kobiety.

*Słowa kluczowe: hormony sterydowe; nowotwory hormonozależne; płodność; styl życia*

## *Ecological and evolutionary determinants of variation in the levels of sex hormones*

### **Abstract**

The levels of estradiol and progesterone, steroid hormones produced during menstrual cycles, influence potential fertility and many aspects of woman's health. Variation in levels of these hormones is observed among populations, among women from a single population, and among cycles of an individual woman. This variation in hormonal levels results, most of all, from environmental factors (i.e., lifestyle). An availability of metabolic energy for the organism seems to be a main factor influencing levels of hormones. High energy expenditure (sport participation, physical work) or low dietary intake, and resulting weight loss, often cause reproductive suppression. Lower levels of circulating hormones are associated with a reduced chance for pregnancy.

---

\* 1 – Zakład Epidemiologii i Badań Populacyjnych, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński.

The factors associated with adult lifestyles have well documented influence on levels of hormones in cycles of adult women, but recent studies suggest that the conditions experienced during fetal and childhood development are also important. Variation in hormone levels in relation to genetic factors, especially polymorphism of cytochrome genes, is studied as well.

The attempts to understand variation in hormone levels are usually focused on identifying causal factors and physiological mechanisms. The existence of this variation, however, requires also an evolutionary explanation. From the evolutionary perspective, reproductive suppression in response to reduced energy availability is not a pathology, but an evolutionary adaptation. This adaptation leads to lower probability of pregnancy in conditions that are unfavorable for a mother and a fetus, and to increased lifetime reproductive success of a mother.

*Key words: ecological and evolutionary determinants of variation in levels of reproductive hormones, steroid hormones; hormone-dependend cancers; fertility; fecundity; lifestyle*

## Wprowadzenie

Stężenia hormonów steroidowych, estradiolu i progesteronu, produkowanych w cyklach menstruacyjnych kobiet są podstawowymi czynnikami determinującymi zdolność zajścia w ciążę i utrzymania ciąży we wczesnym jej okresie (Lipson & Ellison, 1996, Lu i wsp., 1999). W związku z tym stężenia hormonów determinują potencjalną płodność. Stężenia tych hormonów mają również znacznie dla wielu aspektów zdrowia kobiet i wpływają na ryzyko chorób, m.in. raka piersi, osteoporozy i depresji (Barrett-Conor & Bush, 1991, Jasienska i wsp., 2000, Archer, 1999).

Stężenia hormonów steroidowych charakteryzują się dużą zmiennością związaną z wiekiem kobiety: najniższe stężenia obserwowane są tuż po dojrzewaniu i przed menopauzą, a najwyższe pomiędzy 25 a 35 rokiem życia (Lipson & Ellison, 1992). Zjawisko zmian obserwowanych z wiekiem znane jest od wielu lat zarówno w naukach biologicznych, jak i w praktyce medycznej. Zakres zainteresowania nauk medycznych obejmuje głównie zjawiska patologiczne związane z niepłodnością, które często mogą być diagnozowane za pomocą oznaczania stężeń hormonów steroidowych. Dopiero w ciągu ostatnich 20 lat pojawiły się wyniki badań wskazujące na istnienie znaczącej zmienności w stężeniach tych hormonów również w populacjach zdrowych kobiet. Różnice w stężeniach hormonów wykazane zostały pomiędzy populacjami, kobietami w obrębie tej samej populacji (zmienność międzyosobnicza, oraz pomiędzy kolejnymi cyklami tej samej kobiety (zmienność wewnątrzosobnicza) (Ellison, 1994; Jasienska & Jasienski, 2008).

Badanie przyczyn tej zmienności jest przedmiotem dziedziny nazwanej „ekologią reprodukcyjną człowieka“. Należy wyjaśnić, że nie zawsze można traktować badane czynniki jako czynniki determinujące zmienność stężeń hormonów. Rodzaj przeprowadzonych badań często nie pozwala na wnioskowanie o zależności przyczynowo-skutkowej i w związku z tym niektóre czynniki mogą, na obecnym etapie, być traktowane jedynie

jako czynniki korelujące ze stężeniami hormonów, a nie jako czynniki wpływające na ich stężenia. W dalszej części artykułu wszystkie czynniki, niezależnie czy mają udowodniony przyczynowy wpływ na stężenia hormonów będą nazywane czynnikami zmienności.

Przyczyny zmienności w stężeniach hormonów można rozpatrywać pod kątem przyczyn ekologicznych oraz pod kątem przyczyn ewolucyjnych. Badanie przyczyn ekologicznych to badanie, które z czynników ekologicznych, czyli związanych ze stylem życia, wpływają na stężenia hormonów. Badanie przyczyn ewolucyjnych to próba zrozumienia, dlaczego układ rozrodczy jest podatny na działanie czynników stylu życia. W populacjach zdrowych kobiet czynniki ekologiczne mogą modyfikować stężenia hormonów na etapie życia płodowego, rozwoju w dzieciństwie oraz w życiu dorosłym.

## Czynniki ontogenetyczne

Okres rozwoju płodowego i rozwoju w dzieciństwie ma ogromny wpływ na przyszłą kondycję osobnika. U człowieka, niska masa urodzeniowa, wynikająca często z niedoborów energetycznych w okresie płodowym, może skutkować wyższą umieralnością i zwiększoną podatnością na choroby, zwłaszcza w pierwszym roku życia. Badania z ostatnich lat wskazują również na bardziej długotrwałe efekty warunków życia płodowego (Barker, 1994, Gluckman & Hanson, 2005). Niska masa urodzeniowa jest czynnikiem zwiększającym ryzyko wielu chorób występujących u osób dorosłych, zwłaszcza chorób układu krążenia i cukrzycy. W badaniach eksperymentalnych na zwierzętach ustalono, że niedożywienie w okresie płodowym powoduje często nieodwracalne zmiany w rozmiarach i funkcji niektórych narządów wewnętrznych. Hipotezy próbujące wyjaśnić te zależności sugerują, że niedobory energii w życiu płodowym są dla rozwijającego się organizmu sygnałem o pogorszeniu się warunków środowiskowych (Gluckman & Hanson, 2005; Kuzawa, 2005). Rozwijający się płód dostosowuje swoją fizjologię i metabolizm do przyszłego życia w środowisku o ograniczonych zasobach. Zarówno małe rozmiary ciała, jak i metabolizm insulinowy, pozwalający na bardziej wydajne magazynowanie energii, sprzyjają przeżyciu w warunkach o ograniczonych zasobach energetycznych. Niska masa urodzeniowa i mały rozmiar ciała w dzieciństwie i dorosłości, jak i modyfikacje fizjologiczne i metaboliczne nie są, w świetle tych hipotez, patologiami, lecz cechami ułatwiającymi przeżycie. Zdolność do modyfikacji fizjologii i metabolizmu w zależności od warunków rozwojowych jest przystosowawcza, czyli może być uznana za ewolucyjną adaptację. Problemy zdrowotne pojawiają się dopiero w sytuacji, kiedy warunki w dorosłości są lepsze niż te „przewidywane“ przez płód na podstawie warunków panujących w czasie ciąży. W sytuacji nieograniczonego dostępu do pożywienia, fizjologia przygotowana na oszczędności energetyczne sprzyja otyłości, oporności insulinowej, nadciśnieniu i chorobom rozwijającym się w konsekwencji tych stanów metabolicznych.

Ponieważ fizjologia reprodukcyjna kobiet jest wrażliwa na zmiany w dostępności energii, można się spodziewać, że warunki energetyczne życia płodowego będą miały wpływ na rozwój i przyszłe funkcjonowanie fizjologii reprodukcyjnej. Badanie na polskich kobietach było pierwszym badaniem testującym zależność pomiędzy parametrami urodzeniowymi a stężeniami estradiolu w cyklach dorosłych, zdrowych kobiet (Jasińska i wsp., 2006d). Masa urodzeniowa miała niewielkie znaczenie jako czynnik pozwalający przewidzieć późniejsze stężenia estradiolu, natomiast zdolność taką posiadał wskaźnik otłuszczenia (*ponderal index*, PI, obliczany jako iloraz urodzeniowej masy i długości ciała podniesionej do potęgi trzeciej). Grupy kobiet wyróżnione na podstawie tercylu PI różniły się istotnie stężeniami estradiolu. Kobiety należące do tercyla o najwyższym PI miały, w wieku średnio około 30 lat, wyższe stężenia estradiolu, niż kobiety z dwóch pozostałych tercylu. Jednocześnie grupy różniące się rozmiarami urodzeniowymi nie różniły się w dorosłości pod względem innych cech mogących mieć wpływ na stężenia hormonów.

O znaczeniu okresu rozwoju płodowego dla przyszłych stężeń hormonów może również świadczyć zależność pomiędzy stopniem asymetrii fluktuacyjnej (oszacowanym na podstawie różnicy w długości palców lewej i prawej ręki) a stężeniami estradiolu (Jasińska i wsp., 2006b; Gangestad i wsp., 1994). Kobiety o stosunkowo niższym stopniu asymetrii charakteryzowały się wyższymi stężeniami estradiolu. Uważa się, że niski stopień asymetrii osobnika odzwierciedla stabilność rozwojową i jest wskaźnikiem jakości biologicznej (Gangestad i wsp., 1994; Moller & Swaddle, 1997). U człowieka stopień asymetrii, zwłaszcza twarzy, koreluje z atrakcyjnością – osoby o niskim stopniu asymetrii są uważane za bardziej atrakcyjne. Wyniki przedstawionych tu badań wskazują, że u kobiet może również istnieć związek pomiędzy stopniem asymetrii a potencjalną płodnością.

## Czynniki stylu życia w dorosłości

Wpływ czynników stylu życia dorosłych kobiet na stężenia hormonów cyklu menstruacyjnego jest niewątpliwie najlepiej poznany ze wszystkich czynników, mających wpływ na zmienność w stężeniach hormonów. Brak cykli menstruacyjnych, ich nieregularność, czy występowanie cykli nieowulacyjnych u kobiet uprawiających wyczerpujący sport, jak i u kobiet z bardzo niską masą ciała, często wynikającą z anoreksji, wykazane zostało wielokrotnie w badaniach przeprowadzonych w wielu populacjach (Prior i wsp., 1992). Dopiero jednak badania prowadzone przez ekologów reprodukcyjnych wskazały, że wpływ na fizjologię reprodukcyjną kobiety mają również nieznaczne zmiany jej bilansu energetycznego (Ellison, 2003). Rekreacyjny wysiłek fizyczny, często nie powodujący zmian w regularności cykli lub braku owulacji, wpływa na obniżenie poziomów jajnikowych hormonów steroidowych. Podobny wpływ ma niewielka utrata masy ciała w wyniku ograniczeń dietetycznych: cykle są wówczas zazwyczaj regularne

i owulacyjne, ale charakteryzują się niższymi stężeniami estradiolu i progesteronu (Lager & Ellison, 1990).

Wpływ aktywności fizycznej – wynikającej z uprawiania sportu – na funkcje reprodukcyjne jest dobrze poznany (Ellison, 2003), natomiast wcześniejsze badania nie testowały wpływu aktywności fizycznej związanej z pracą fizyczną. Wydaje się, że na funkcje reprodukcyjne powinien wpływać sam fakt wydatkowania energii, a nie rodzaj aktywności, w jakich energia ta jest wydatkowana. Potwierdzenie takich hipotez wymagało badań na populacjach kobiet, które prowadzą tryb życia wymagający znacznych wydatków energetycznych. W badaniach na polskich kobietach z Beskidu Wyspowego wykazano zależność pomiędzy średnim dziennym wydatkowaniem energii a poziomami progesteronu (Jasienska & Ellison, 1998; Jasienska & Ellison, 2004). W późniejszym badaniu dowiedziono istnienia zależności pomiędzy wydatkowaniem energii a stężeniami estradiolu (Jasienska i wsp., 2006e). Kobiety o wyższych wydatkach energetycznych będących konsekwencją pracy fizycznej miały niższe stężenia obu hormonów.

Kształt ciała, wynikający w znacznym stopniu ze sposobu odkładania w ciele tkanki tłuszczowej, również koreluje ze stężeniami jajnikowych hormonów steroidowych (Jasienska i wsp., 2004). Stosunek obwodu talii do obwodu bioder (*waist-to-hip ratio*, *WHR*) i stosunek obwodu piersi do obwodu klatki piersiowej pod piersiami (rozmiar piersi) korelują ze stężeniami estradiolu i progesteronu. Kobiety o stosunkowo większych piersiach oraz o stosunkowo niższym *WHR*, tj. węższej talii w stosunku do obwodu bioder, mają istotnie wyższe stężenia tych hormonów. Najwyższe stężenia estradiolu charakteryzują kobiety, które mają zarówno niski *WHR* i stosunkowo większe piersi. U tych kobiet stężenia średniego estradiolu w cyklu są o 26% wyższe, a średnie stężenia estradiolu mierzonego w środkowym okresie cyklu o 37% wyższe niż u pozostałych kobiet. Opisane tu zależności pomiędzy stężeniami hormonów i kształtem ciała, nie były poprzednio wykazane dla grupy zdrowych kobiet, o normalnej masie ciała, a jedynie dla kobiet otyłych lub posiadających zespół policystycznych jajników (Zaadstra i wsp., 1993).

## Czynniki genetyczne

W ostatnich latach zwrócono również uwagę na wpływ zmienności genetycznej na stężenia hormonów. Uważa się, że polimorfizm w genach cytochromowych, kodujących enzymy biorące udział w syntezie i metabolizmie hormonów steroidowych, może być związany ze stężeniami hormonów cyklu menstruacyjnego (Feigelson i wsp., 1998). Polimorfizm genów *CYP17* i *CYP19* jest tu szczególnie intensywnie badany. Jednakże wyniki badań testujących, czy kobiety o różnych genotypach w tych loci różnią się stężeniami hormonów nie były jednoznaczne. Niemal we wszystkich tego typu badaniach średnie stężenia hormonów dla kobiety były szacowane na podstawie pomiarów

dokonanych w jednej lub dwóch próbkach krwi dla wybranych dni cyklu. Badanie przeprowadzone na grupie polskich kobiet było pierwszym, w którym badano zależność polimorfizmu genu CYP17, a stężeniami estradiolu mierzonego w próbkach pobieranych codziennie przez cały cykl menstruacyjny (Jasińska i wsp., 2006a). Wyniki wskazują na istotne różnice pomiędzy genotypami CYP17 w stężeniach estradiolu. Kobiety będące homozygotami A2/A2 miały o 54% wyższe stężenia niż homozygoty A1/A1 i o 37% wyższe stężenia niż heterozygoty.

## Interakcje czynników

W badaniach przyczyn zmienności stężeń hormonów najciekawszy i do tej pory niewiele poznany wydaje się interaktywny wpływ różnych czynników: zarówno interakcji typu genotyp-środowisko, jak również wzajemnej interakcji czynników środowiskowych. Interesującym pytaniem jest czy genotypy różniące się stężeniami hormonów (np. genotypy CYP17) wykazują podobną podatność na wpływ czynników energetycznych w życiu płodowym, czy w dorosłości. Innym zagadnieniem jest interakcja warunków rozwojowych i warunków w dorosłości, i ich łączny wpływ na stężenia hormonów.

Próbkę badania tej ostatniej zależności podjęto porównując wrażliwość fizjologii reprodukcyjnej na intensywność wydatków energetycznych w dorosłości u kobiet różniących się rozmiarami urodzeniowymi (Jasińska i wsp., 2006c). Wyniki tych badań sugerują, że stopień wrażliwości na wydatki energetyczne w dorosłości zależy od rozmiarów urodzeniowych kobiety. Stężenia estradiolu porównano wśród grup kobiet różniących się indeksem ponderalnym (PI) przy urodzeniu oraz różniących się poziomem codziennej, zwyczajowej aktywności fizycznej w dorosłości. Kobiety z trzech grup różniących się PI nie różniły się stężeniami estradiolu w warunkach niskiej aktywności fizycznej. Grupy te nie różniły się również między sobą stężeniami estradiolu w warunkach wysokiej aktywności fizycznej – stężenia estradiolu były obniżone w takim samym stopniu u wszystkich trzech grup rozmiarów urodzeniowych. Interesującą zależność zaobserwowano natomiast w warunkach średniej aktywności fizycznej. Stężenia estradiolu były obniżone u dwóch grup kobiet o mniejszych rozmiarach urodzeniowych, natomiast kobiety o dużych rozmiarach urodzeniowych miały stężenia niezmiennione, w stosunku do stężeń obserwowanych w warunkach niskiej aktywności fizycznej. Wśród kobiet o dużych rozmiarach urodzeniowych dopiero wysoka aktywność fizyczna była związana, a można sądzić, że powodowała, obniżone stężenia estradiolu.

Wyniki te sugerują, że wrażliwość reakcji fizjologii reprodukcyjnej na czynniki energetyczne jest „programowana” już w życiu płodowym. Kobiety, które w życiu płodowym otrzymały sygnały, że warunki środowiskowe są korzystne, jako dorosłe nie reagują supresją



reprodukcyjną (tj. obniżeniem stężeń hormonów) na nieznaczne pogorszenie warunków (np. związane z koniecznością zaangażowania się w umiarkowaną aktywność fizyczną), być może dlatego, że zgodnie z oszacowaniami życia płodowego, istnieje niewielkie prawdopodobieństwo, że pogorszenie warunków utrzyma się, lub pogłębi. Natomiast kobiety, które na podstawie warunków życia płodowego, szacują warunki środowiskowe jako niekorzystne, w dorosłości reagują supresją reprodukcyjną już na umiarkowane pogorszenie warunków. Sygnały odebrane w życiu płodowym wskazują na wysokie prawdopodobieństwo utrzymania się, lub nawet pogorszenia się niekorzystnych warunków.

Dlaczego płód miałby modyfikować fizjologię reprodukcyjną i przysłać strategię dotyczącą całozyciowej reprodukcji na podstawie warunków panujących w stosunkowo krótkim okresie rozwoju płodowego? Uważa się, że sygnały otrzymane przez płód nie dotyczą wyłącznie warunków panujących w czasie ciąży, a raczej są odzwierciedleniem oszacowania jakości środowiska w ciągu życia kilku przeszłych pokoleń (Kuzawa, 2005). Rozmiary urodzeniowe zależą nie tylko od sposobu odżywiania matki w czasie ciąży, ale również od warunków środowiska panujących w okresie jej wzrostu i rozwoju w dzieciństwie. Rozmiary urodzeniowe dziecka korelują również z rozmiarami urodzeniowymi matki, a nawet babki (Emanuel et al., 2004). W związku z tym, uważa się, że płód może otrzymywać zintegrowany sygnał wynikający z wpływu warunków środowiskowych na kilka przeszłych pokoleń.

## Spojrzenie ewolucyjne na zmienność w stężeniach hormonów

Peter Ellison (1990) zaproponował hipotezę sugerującą, że zdolność do supresji reprodukcyjnej (tj. zredukowania prawdopodobieństwa na zajście w ciążę), w odpowiedzi na pogarszające się warunki środowiskowe jest zjawiskiem o ważnym znaczeniu adaptacyjnym. Z punktu widzenia ewolucyjnej teorii historii życia, supresja reprodukcyjna jest fizjologiczną decyzją o zahamowaniu reprodukcji, co ma pozwolić na większy sukces reprodukcyjny w przyszłości. Supresja reprodukcyjna na wczesnym etapie, nie dopuszczając do zapłodnienia, lub do implantacji zarodka, pozwala kobiecie na oszczędność energii i czasu, które byłyby zmarnowane na ciążę o niskim prawdopodobieństwie sukcesu. Dodatkowo, taka supresja oszczędza kondycję matki, przeciwdziałając zjawisku wyczerpania organizmu matczynego (*maternal depletion syndrome*) i zapobiega urodzeniu potomstwa o niskiej jakości biologicznej. Hipoteza adaptacyjna sugeruje, że dzięki supresji reprodukcyjnej i przesunięciu reprodukcji na późniejszy okres, kiedy warunki środowiskowe i matczyzna kondycja ulegną poprawie, matka może osiągnąć większy całozyciowy sukces reprodukcyjny.

Hipoteza ta, zmieniając medyczne podejście do zjawiska supresji reprodukcyjnej na podejście ewolucyjne i zmieniając interpretację supresji ze zjawiska patologicznego na

ewolucyjną adaptację, wyjaśnia znaczenie wpływu wielu czynników na fizjologię reprodukcyjną kobiet. Hipoteza ta jednak nie wyjaśnia wpływu wszystkich czynników o poznanym wpływie na stężenia hormonów w cyklach, jak na przykład wpływu zmienności genetycznej, lub wrażliwości fizjologii reprodukcyjnej na aktywność fizyczną u kobiet będących w dobrej kondycji energetycznej.

Na przykład, ewolucyjne znaczenie zmienności w stężeniach hormonów steroidowych wynikającej z polimorfizmu genetycznego – może mieć przyczyny niezwiązane z dostępnością energii. Allele kodujące enzymy, których posiadanie powoduje niskie stężenia hormonów powinny być wyeliminowane w drodze doboru naturalnego, ponieważ niskie stężenia związane są z obniżoną płodnością. W związku z tym można zaproponować inną hipotezę będącą próbą wyjaśnienia istnienia polimorfizmu genetycznego. Hipoteza zwiększonego spożycia fitoestrogenów, opisana bardziej szczegółowo w innym opracowaniu (Jasińska, in prep.), zakłada, że polimorfizm genów kodujących stężenia hormonów steroidowych pojawił się w odpowiedzi na zmiany dietetyczne związane z początkami uprawy roślin około 14 tysięcy lat temu. W przeszłości ewolucyjnej (tzw. *environment of evolutionary adapttness*) stężenia hormonów płciowych u człowieka były kodowane za pomocą alleli odpowiedzialnych za niską produkcję hormonów. Takie stężenia były wystarczające dla naszych przodków posiadających dietę łowiecko-zbieracką, charakteryzującą się stosunkowo niskim spożyciem fitoestrogenów. Spożycie fitoestrogenów zwiększyło się znacznie w związku z powstaniem rolnictwa, gdy w wielu regionach zaczęto hodować rośliny o wysokiej zawartości tych substancji.

Fitoestrogeny mają zdolność wpływania na metabolizm hormonów steroidowych w taki sposób, że wysokie ich spożycie może wpływać hamująco na produkcję endogennych hormonów. Wraz ze zwiększonym spożyciem roślin o wysokiej zawartości fitoestrogenów, stężenia hormonów kodowane przez allele istniejące w populacji były dodatkowo obniżane i niekorzystnie wpływały na płodność. W związku z tym mogła pojawić się presja selekcyjna popierająca allele kodujące wysokie stężenia hormonów. Wstępnym poparciem dla tej hipotezy jest występowanie międzypopulacyjnych różnic we frekwencji alleli genu CYP17 (Sharp i wsp., 2004), przy czym populacje o historycznie wysokim spożyciu fitoestrogenów charakteryzują się wyższą frekwencją alleli kodujących wysokie stężenia estrogenów (Jasińska, w druku).

Wyniki badań dotyczących wpływu warunków życia płodowego na późniejsze funkcjonowanie fizjologii reprodukcyjnej wskazują, że całożyciowa strategia reprodukcyjna jest w pewnym stopniu ustalona już na bardzo wczesnym etapie (Jasińska i wsp., 2006c, Jasińska i wsp., 2006d). Wyniki naszych badań sugerują wyjaśnienie ewolucyjne, które różni się od dotychczas proponowanego w literaturze. Wpływ warunków wczesnorozwojowych, modyfikujący długoterminowo i trwale fizjologię i metabolizm, był we wczesnych pracach postrzegany jako zjawisko patologiczne (Barker, 1995). Później zaproponowano hipotezę sugerującą adaptacyjne znaczenie modyfikacji fizjologicznych i metabolicznych,

proponując, że służą one zwiększeniu dostosowania w środowisku o niskich zasobach energetycznych (hipoteza „predictive adaptive response“) (Gluckman & Hanson, 2005). Hipoteza ta zakłada istnienie różnych optymów funkcjonowania fizjologii w zależności od panujących warunków. Natomiast wyniki naszych badań wskazują, że warunki życia płodowego zmieniają normę reakcji odpowiedzi fizjologicznych, raczej niż w nieodwracalny sposób samą fizjologię. W dobrych warunkach energetycznych – panujących w dorosłości – jajniki są w stanie produkować wysokie stężenia hormonów, niezależnie od różnic doświadczonych podczas rozwoju ontogenetycznego. W warunkach wymagających większych wydatków energetycznych w dorosłości obserwuje się natomiast modyfikację stężeń hormonów w zależności od rozmiarów urodzeniowych, będących wskaźnikiem warunków energetycznych życia płodowego.

## Zagadnienia metodologiczne

Metodologia stosowana w badaniach z dziedziny ekologii reprodukcyjnej człowieka różni się od metodologii stosowanej w badaniach epidemiologicznych. Ocena średnich poziomów hormonów steroidowych jest oparta na pomiarach przeprowadzonych w próbkach śliny pobieranych codziennie, przez okres całego cyklu menstruacyjnego, a w niektórych badaniach nawet kilku cykli. Ponieważ dzienne stężenia zarówno estradiolu, jak i progesteronu charakteryzuje znaczna zmienność okołocyklowa, szacowanie średnich wartości dla danego cyklu w oparciu o pojedynczą lub kilka próbek pobranych od kobiety, tak jak zazwyczaj stosowane jest to w badaniach medycznych czy epidemiologicznych, jest wysoce nieprecyzyjne (Jasienska & Jasienski, 2008). Dodatkowo w omawianych tu badaniach stosowano metody pozwalające na bardziej precyzyjny, niż w badaniach epidemiologicznych, pomiar czynników antropometrycznych i oszacowanie czynników stylu życia, takich jak aktywność fizyczna czy żywienie, na podstawie kwestionariuszy przeprowadzanych wielokrotnie w czasie trwania każdego cyklu menstruacyjnego

Obszar badań medycznych dotyczy przede wszystkim grupy kobiet charakteryzujących się problemami zdrowotnymi, natomiast ekologia reprodukcyjna dążąc do zrozumienia naturalnej zmienności opiera się na badaniach kobiet zdrowych, bez zdiagnozowanych problemów hormonalnych i problemów z płodnością. Tylko w tak dobranej grupie można badać wpływ czynników środowiskowych działających w sposób, który mógł mieć znaczenie w przeszłości ewolucyjnej człowieka. Przykładem ilustrującym odmiennosć podejścia tych dwóch dziedzin może być analiza wpływu bardzo intensywnego wysiłku fizycznego na funkcje reprodukcyjne. Zawodowe tancerki baletowe mają zaburzenia funkcji reprodukcyjnych, często objawiające się zupełnym zanikiem cykli menstruacyjnych. Badania tej grupy kobiet, choć niewątpliwie ważne z medycznego

punktu widzenia, nie są przedmiotem ekologii reprodukcyjnej. Jest mało prawdopodobne, by wysiłek fizyczny o podobnej intensywności cechował kobiety w populacjach łowiecko-zbierackich w czasach ewolucji człowieka. Ponadto, badania zmienności w stężeniach hormonów nie mogą być przeprowadzane u kobiet z brakiem cykli, lub dużą nieregularnością ich występowania.

Również z punktu widzenia praktycznego, czyli znaczenia wyników badań ekologii reprodukcyjnej w profilaktyce zdrowotnej, kobiety charakteryzujące się bardzo wysokimi poziomami wysiłku fizycznego nie stanowią odpowiedniej grupy do badania. Tak intensywny wysiłek, nawet jeśli całkowicie hamuje wydzielanie hormonów steroidowych i tym samym obniża ryzyko nowotworów estrogenozależnych, nie może być promowany jako strategia profilaktyczna dla większości kobiet. Dla wskazań profilaktycznych istotne jest natomiast ustalenie, czy znacznie mniej intensywny wysiłek fizyczny (rekreacyjny lub zawodowy), nie powodujący zaburzeń regularności cykli, może wpływać na stężenia hormonów (Jasińska i wsp., 2000). Wysokie stężenia hormonów steroidowych, estrogenów i progesteronu, zwłaszcza jeśli występują przez wiele lat w ciągu życia, stanowią główny czynnik zwiększonego ryzyka raka piersi, stąd wskazanie metod mogących obniżyć te stężenia jest istotne dla obniżania ryzyka tego nowotworu.

## Znaczenie badań ekologii reprodukcyjnej

Pomimo tego, że ekologia reprodukcyjna człowieka jest stosunkowo młodą dziedziną wiedzy, wyniki jej badań zmieniły spojrzenie na fizjologię reprodukcyjną człowieka. Przede wszystkim odkryto biologiczną zmienność w stężeniach hormonów wśród zdrowych kobiet i mężczyzn, i rozumiano, że przyczyny tej zmienności nie wynikają z nieprawidłowości funkcjonowania organizmu, lecz są wynikiem odpowiedzi, prawdopodobnie adaptacyjnych, na warunki środowiskowe. Podkreślono znaczenie czynników związanych z dostępnością energii metabolicznej, zwłaszcza dla fizjologii kobiet. Wyniki tych badań, włączając najnowsze wyniki nad wpływem warunków ontogenetycznych na fizjologię reprodukcyjną, mogą być istotne dla przewidywań teorii historii życia i pomóc w zrozumieniu ewolucji strategii reprodukcyjnych człowieka. Wykazane natomiast międzyosobnicze różnice w potencjalnej płodności – w zależności od kształtu ciała, czy stopnia asymetrii – wzbogacają hipotezy proponowane przez psychologię ewolucyjną.

Hormony sterydowe produkowane przez jajniki do okresu menopauzy mają ogromne znaczenie dla fizjologii i zdrowia kobiet. Stężenia estradiolu i progesteronu wpływają na płodność i stosunkowo niewielkie zmiany w stężeniach tych hormonów mają duże znaczenie. Prawdopodobieństwo zajścia w ciążę jest około trzykrotnie niższe w cyklach charakteryzujących się 30% obniżeniem estradiolu w porównaniu z innymi cyklami tych samych kobiet (Lipson & Ellison, 1996). Wiedza na temat czynników stylu życia

mających supresyjny wpływ na stężenia hormonów może mieć znaczenie w leczeniu problemów związanych z bezpłodnością. Redukcja aktywności fizycznej, czy zmiana diety prowadząca do niewielkiego zwiększenia masy ciała powinny poprzedzać stosowanie interwencji farmakologicznych.

Stężenia estrogenów związane są z ryzykiem osteoporozy, wpływają na układ krążenia, samopoczucie i stany depresyjne. Wysokie stężenia estrogenów i progesteronu zwiększają ryzyko wystąpienia nowotworów, takich jak rak piersi, jajnika, czy endometrium (Key & Pike, 1988). Poznanie czynników zdolnych modyfikować stężenia tych hormonów jest niezwykle istotne zwłaszcza dla profilaktyki raka piersi, który stanowi poważny problem epidemiologiczny. Jednym z nielicznych czynników mogących redukować stężenia hormonów jest aktywność fizyczna (Jasienska & Ellison, 1998; Jasienska & Ellison, 2004; Jasienska i wsp., 2006e; Ellison & Lager, 1986). Aktywność fizyczna ma udowodniony wpływ na redukcję ryzyka raka piersi, ale wciąż nie wiadomo, jaki poziom jej intensywności jest potrzebny dla redukcji ryzyka. Opisane tu badania sugerują, że intensywność aktywności potrzebna dla redukcji stężeń hormonów nie jest taka sama dla każdej kobiety. Supresyjny wpływ aktywności fizycznej może zależeć od warunków rozwojowych i kobiety o dużych rozmiarach urodzeniowych mogą potrzebować aktywności o większej intensywności, by obniżyć stężenia hormonów i tym samym ryzyko raka piersi.

Stężenia hormonów mierzone na wiele lat przed potencjalnym wystąpieniem nowotworu mogą być używane jako biomarkery przyszłego ryzyka. Wielokrotne mierzenie stężeń hormonów w ciągu życia kobiety jest jednak kosztowne. Poznanie zmienności w stężeniach hormonów i jej czynników może pozwolić na szacowanie całonocnych stężeń hormonów na podstawie prostych pomiarów antropometrycznych, danych o rozmiarach urodzeniowych i ankiety dotyczącej warunków rozwoju w dzieciństwie, stylu życia w dorosłości i historii reprodukcyjnej. Tak oszacowane ryzyko posiadania określonych całonocnych stężeń hormonów ułatwi opracowanie indywidualnie dostosowanych wskazówek prewencyjnych.

## Literatura

1. Archer, J. S. M. (1999). Relationship between estrogen, serotonin, and depression. *Menopause*, 6, 71–78.
2. Barker, D. J. P. (1994). *Mothers, Babies, and Disease in Later Life*. London: BMJ Publishing.
3. Barker, D. J. P. (1995). Fetal origins of coronary heart-disease. *BMJ*, 311, 171–174.
4. Barrett-Conor, E. & Bush, T. L. (1991). Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA*, 265, 1861–1867.

5. Ellison, P. T. (1990). Human ovarian function and reproductive ecology: new hypotheses. *Am Anthropol*, 92, 933–952.
6. Ellison, P. T. (1994). Salivary steroids and natural variation in human ovarian function. *Ann N Y Acad Sci*, 709, 287–298.
7. Ellison, P. T. (2003). *On Fertile Ground*. Cambridge, Mass.: Harvard University Press.
8. Ellison, P. T. & Lager, C. (1986). Moderate recreational running is associated with lowered salivary progesterone profiles in women. *Am J Obstet Gynecol*, 154, 1000–1003.
9. Emanuel, I., Kimpo, C. & Moceri, V. (2004). The association of grandmaternal and maternal factors with maternal adult stature. *Int J Epidemiol*, 33, 1243–1248.
10. Feigelson, H. S., Shames, L. S., Pike, M. C., Coetzee, G. A., Stanczyk, F. Z. & Henderson, B. E. (1998). Cytochrome p450c17 alpha gene (CYP17) polymorphism is associated with serum estrogen and progesterone concentrations. *Cancer Res*, 58, 585–587.
11. Gangestad, S. W., Thornhill, R. & Yeo, R. A. (1994). Facial attractiveness, developmental stability, and fluctuating asymmetry. *Ethol Sociobiol*, 15, 73–85.
12. Gluckman, P. D. & Hanson, M. A. (2005). *The Fetal Matrix: Evolution, Development and Disease*. Cambridge: Cambridge University Press.
13. Jasińska, G. (w druku). *The Fragile Wisdom. Trade-offs in Female Health*. Cambridge, Mass.: Harvard University Press.
14. Jasińska, G. & Ellison, P. T. (1998). Physical work causes suppression of ovarian function in women. *Proc Royal Soc London B*, 265, 1847–1851.
15. Jasińska, G. & Ellison, P. T. (2004). Energetic factors and seasonal changes in ovarian function in women from rural Poland. *Am J Hum Biol*, 16, 563–580.
16. Jasińska, G. & Jasiński, M. (2008). Interpopulation, interindividual, intercycle, and intracycle natural variation in progesterone levels: A quantitative assessment and implications for population studies. *Am J Hum Biol*, 20, 35–42.
17. Jasińska, G., Kapiszewska, M., Ellison, P. T., Kalembe-Drozd, M., Nenko, I., Thune, I. & Ziolkiewicz, A. (2006a). CYP17 genotypes differ in salivary 17-beta estradiol levels: A study based on hormonal profiles from entire menstrual cycles. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15, 2131–2135.
18. Jasińska, G., Lipson, S. F., Ellison, P. T., Thune, I. & Ziolkiewicz, A. (2006b). Symmetrical women have higher potential fertility. *Evol Hum Behav*, 27, 390–400.
19. Jasińska, G., Thune, I. & Ellison, P. T. (2000). Energetic factors, ovarian steroids and the risk of breast cancer. *Eur J Cancer Prev*, 9, 231–239.
20. Jasińska, G., Thune, I. & Ellison, P. T. (2006c). Fatness at birth predicts adult susceptibility to ovarian suppression: An empirical test of the Predictive Adaptive Response hypothesis. *PNAS*, 103, 12759–12762.
21. Jasińska, G., Ziolkiewicz, A., Ellison, P. T., Lipson, S. F. & Thune, I. (2004). Large breasts and narrow waists indicate high reproductive potential in women. *Proc Royal Soc London B*, 271, 1213–1217.

22. Jasienska, G., Ziomkiewicz, A., Lipson, S. F., Thune, I. & Ellison, P. T. (2006d). High ponderal index at birth predicts high estradiol levels in adult women. *Am J Hum Biol*, 18, 133–140.
23. Jasienska, G., Ziomkiewicz, A., Thune, I., Lipson, S. F. & Ellison, P. T. (2006e). Habitual physical activity and estradiol levels in women of reproductive age. *Eur J Cancer Prev*, 15, 439–445.
24. Key, T. J. A. & Pike, M. C. (1988). The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Clin Oncol*, 24, 29–43.
25. Kuzawa, C. W. (2005). Fetal origins of developmental plasticity: Are fetal cues reliable predictors of future nutritional environments? *Am J Hum Biol*, 17, 5–21.
26. Lager, C. & Ellison, P. T. (1990). Effect of moderate weight loss on ovarian function assessed by salivary progesterone measurements. *Am J Hum Biol*, 2, 303–312.
27. Lipson, S. F. & Ellison, P. T. (1992). Normative study of age variation in salivary progesterone profiles. *J Biosoc Sci*, 24, 233–244.
28. Lipson, S. F. & Ellison, P. T. (1996). Comparison of salivary steroid profiles in naturally occurring conception and non-conception cycles. *Hum Reprod*, 11, 2090–2096.
29. Lu, Y. C., Bentley, G. R., Gann, P. H., Hodges, K. R. & Chatterton, R. T. (1999). Salivary estradiol and progesterone levels in conception and nonconception cycles in women: evaluation of a new assay for salivary estradiol. *Fertil Steril*, 71, 863–868.
30. Moller, A. P. & Swaddle, J. P. (1997). *Asymmetry, Developmental Stability, and Evolution*. Oxford, London: Oxford University Press.
31. Prior, J. C., Vigna, Y. M. & McKay, D. W. (1992). Reproduction for the athletic woman: New understandings of physiology and management. *Sports Med*, 14, 190–199.
32. Sharp, L., Cardy, A. H., Cotton, S. C. & Little, J. (2004). CYP17 gene polymorphisms: Prevalence and associations with hormone levels and related factors. A HuGE review. *Am J Epidemiol*, 160, 729–740.
33. Zaadstra, B. M., Seidell, J. C., Vannoord, P. A. H., Tevelde, E. R., Habbema, J. D. F., Vriesswijk, B. & Karbaat, J. (1993). Fat and female fecundity – prospective study of effect of body fat distribution on conception rates. *BMJ*, 306, 484–487.





# *Wysiłek fizyczny a hormony płciowe u kobiet*

Marek Mędraś<sup>1,2</sup>, Eliza Kubicka<sup>2</sup>, Paweł Józków<sup>2\*</sup>

## **Streszczenie**

Aktywność fizyczna ma istotny wpływ na czynność osi podwzgórzowo–przysadkowo–gonadalnej u kobiet. Intensywny trening, szczególnie w dyscyplinach wytrzymałościowych, może wpływać na funkcje płciową i stan szkieletu. Np. menarche u trenujących dziewcząt pojawia się zwykle rok później niż u nietrenujących. W ostatnich latach dużą uwagę zwraca się na zespół triady sportsmenek. Stan ten dotyka głównie dziewczęta i kobiety uprawiające sporty wymagające utrzymania restrykcji dietetycznych, w których liczy się szczupła sylwetka ciała. Triada sportsmenek typowo obejmuje nieprawidłowe odżywianie i zaburzenia odżywiania, zaburzenia miesiączkowania/brak miesiączki oraz osteopenię/osteoporozę. Kluczową rolę odgrywa tu ograniczona ilość tkanki tłuszczowej, która może być o 50% niższa niż u kobiet nietrenujących. Niższe zapasy tłuszczu korelują z niższym poziomem leptyny i adipokiny. Systematyczne, intensywne ćwiczenia fizyczne mogą modyfikować wydzielania GnRH i zmniejszać częstotliwość i amplitudę pulsów LH. Aktywne fizycznie kobiety mają często niższe stężenie estradiolu i zaburzenia fazy lutealnej. Jednocześnie obserwuje się u nich wyższe stężenie globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG). Mniej wyraźne są zmiany wydzielania melatoniny, tyreotropiny i prolaktyny. Zapobieganie i wczesne leczenie patologii wywołanych przez trening sportowy jest niezbędne w celu ograniczania ryzyka długoterminowych, a czasem nieodwracalnych, zmian.

*Słowa kluczowe: kobiety, wysiłek fizyczny, hormony płciowe, triada sportsmenek*

## *Physical activity and sex hormones in women*

### **Abstract**

Physical activity exerts significant effects on the female hypothalamo-pituitary-gonadal axis. Intense training, especially in endurance sports, may disrupt reproductive function and skeletal health. Eg. menarche tends to appear one year later in trained girls as compared with non-trained controls. In recent years much attention has been paid to the female athlete triad. This syndrome affects mainly girls and women engaged in sports that favor leanness and require dietary restrictions. Female athlete triad typically comprises disordered eating and eating disorders, dysmenorrhea/amenorrhea and osteopenia/osteoporosis. The key role plays here reduced body fat mass, which is by 50% lower in female athletes than in non-athletes. Lower fat stores correlate with lower leptin and adipokine. Regular, intense exercise may modify pulsatile secretion of GnRH and reduce frequency and amplitude of LH bursts. Physically active women often present lower estradiol concentrations and luteal phase defects. At the same time they have increased levels of sex-hormone binding globulin (SHBG). Less clear are disturbances of melatonin, thyrotropin and prolactin. Prevention and early treatment of training-induced clinical conditions is required as long-term health consequences may be irreversible.

*Key words: women, physical activity, sex hormones, female athlete triad*

\* 1 – Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Akademia Medyczna we Wrocławiu;

2 – Zakład Medycyny Sportu i Żywienia, Akademia Wychowania Fizycznego we Wrocławiu.

Aktywność fizyczna kobiet jest determinowana przez wiele czynników, między innymi takich jak etniczne, kulturowe i różni się w poszczególnych grupach wiekowych.

Wśród nastoletnich dziewcząt badanych w 2005 roku w USA, 59% przynajmniej trzy razy w tygodniu uprawiało sport (Baker, 2007). Według niektórych danych u kobiet 35–47 letnich aż 33% podejmowało aktywność fizyczną, podczas której średnia liczba spalonych kalorii wynosiła 2260 kcal/tydzień (Schmitz, 2007). Kobiety stanowią też około 40% wyczynowych sportowców.

U kobiet aktywność fizyczna jest czynnikiem wyraźnie modyfikującym funkcję osi podwzgórzowo–przysadkowo–jajnikowej (silniej niż u mężczyzn).

Gonadoliberyna (GnRH) jest hormonem podwzgórzowym wydzielanym do przysadkowego krążenia wrotnego w formie prohormonu rozpadającego się do aktywnego biologicznie decapeptydu. Związanie się gonadoliberyny ze swoistym receptorem wywołuje syntezę i pulsacyjne uwalnianie przysadkowych gonadotropin – częstość oraz amplituda pulsów zależną między innymi od fazy cyklu miesięcznego oraz stężenia hormonów płciowych. Rzadsze pulsy GnRH sprzyjają wydzielaniu folikulotropiny (FSH), częstsze – lutropiny (LH).

FSH, działając poprzez swoiste receptory, odpowiada przede wszystkim za rozwój komórki płciowej i dojrzewanie pęcherzyka Graafa na początku cyklu, w fazie folikularnej, nazywanej również wzrostową lub pęcherzykową. FSH powoduje dojrzewanie wielu pęcherzyków, z których jeden staje się pęcherzykiem dominującym i w fazie owulacji uwalnia komórkę jajową. FSH odpowiada również za aktywność aromatazy komórek warstwy ziarnistej pęcherzyka jajnikowego, uczestniczącej w syntezie estrogenów, jak też za powstawanie receptorów LH na błonie tych komórek i w ciałku żółtym.

Przeznaczony do owulacji pęcherzyk wydziela estradiol ( $E_2$ ), którego maksymalne stężenie zostaje osiągnięte pod koniec okresu jego dojrzewania i wywołuje w mechanizmie dodatniego sprzężenia zwrotnego szczyt LH w środku cyklu, utrzymujący się przez kilka godzin. Efekt ten jest potęgowany przez progesteron, którego stężenie zaczyna wzrastać przed pęknięciem pęcherzyka Graafa. Maksymalny wyrzut LH powoduje pęknięcie pęcherzyka i uwolnienie w ciągu 10–12 godzin komórki jajowej.

Po wydaleniu oocytu, pod wpływem LH, w miejscu pękniętego pęcherzyka jajnikowego powstaje ciało żółte wydzielające progesteron. Wyższe stężenia estradiolu i progesteronu poprzez ujemne sprzężenie zwrotne hamują wydzielanie FSH. Te cyklicznie występujące zmiany w stężeniach hormonów służą comiesięcznemu przygotowaniu do zapłodnienia komórki jajowej i jej implantacji w błonie śluzowej macicy. Średnia długość cyklu wynosi 28 dni z odchyleniem  $\pm 3$  dni. W 28-dniowym cyklu owulacja następuje 13–14 dnia.

Hormony płciowe są wydzielane głównie przez komórki warstwy ziarnistej pęcherzyka jajnikowego (estrogeny) oraz przez ciało żółte (progesteron). Prekursorami estrogenów, których głównymi przedstawicielami są  $17\beta$ -estradiol i estron, są odpowiednio

testosteron i androstendion, wytwarzane w komórkach wewnętrznej warstwy osłonki pęcherzyka, ulegające aromatyzacji do estrogenów w pęcherzykach jajnikowych pod wpływem FSH. W osoczu estrogeny w 70% są wiązane przez białko nośnikowe steroidów płciowych (SHBG).

Estrogeny działając na swoiste typy receptorów (główne z nich to  $\alpha$  i  $\beta$ ) wpływają na proliferację endometrium oraz zwiększenie ekspresji receptorów estrogenowych. Hormony te mają również działanie ogólnoustrojowe, powodują zwiększenie aktywności układu współczulnego, ogólnej wydolności ustroju, korzystnie wpływają również na psychikę, głównie poprzez modulację neuroprzekaznictwa serotonergicznego. Poprzez syntezę białek nośnikowych dla glikokortykosteroidów, hormonów tarczycy, androgenów wpływają na dostępność tych hormonów. Estrogeny zatrzymują ponadto wapń, potas i wodę oraz stymulują wbudowywanie fosforu i wapnia w tkankę kostną. Powyższe zmiany w organizmie kobiety, szczególnie w fazie folikularnej, sprzyjają także uzyskiwaniu szczytowych wyników sportowych.

Progesteron jest prekursorem wszystkich steroidowych hormonów nadnerczy i gonad. W surowicy krwi jest on wiązany przez transkortynę i albuminy. Ze względu na szybki metabolizm progesteronu, lepszym parametrem do oceny funkcji ciała żółtego jest pomiar stężenia metabolitu progesteronu – pregnandiolu w moczu.

Nie bez znaczenia dla endogennej produkcji hormonów płciowych, przede wszystkim estrogenów jest ilość i dystrybucja tkanki tłuszczowej, która jest swoistym narządem wewnętrznego wydzielania i odpowiada między innymi za aromatyzację androgenów pochodzenia nadnerczowego testosteronu i androstendionu odpowiednio do estradiolu i estronu.

U kobiet w okresie rozrodczym przeważającą część hormonów stanowią te wydzielane przez jajniki – sytuacja zmienia się natomiast po menopauzie, kiedy to obserwuje się zanik wewnątrzwydzielniczej funkcji gonad i produkcję hormonów przejmują w głównej mierze nadnercza i tkanka tłuszczowa.

Wpływ aktywności fizycznej na stężenia hormonów płciowych i funkcję układu rozrodczego jest uzależniony od intensywności wysiłku oraz rodzaju obciążenia. Badania wykazały, że uprawianie sportu prowadzi do zmniejszenia stężenia hormonów płciowych, w szczególności estrogenów, ale również androgenów (testosteronu i androstendionu). Szczególnie widoczne jest to u kobiet po menopauzie, u których większość estrogenów jest wówczas wytwarzana w tkance tłuszczowej w procesie aromatyzacji androstendionu, a regularna aktywność fizyczna przyczynia się do redukcji ilości tkanki tłuszczowej, a tym samym zmniejszenia pozajajnikowej syntezy estrogenów (Schmitz, 2007; Chan, 2007; van Gils, 2009). Również w młodszej grupie wiekowej (24–37 lat), w polskim badaniu, którym objęto ponad 100 regularnie miesięczkujących kobiet, wykazano istotnie niższe stężenia estradiolu wśród fizycznie aktywnych badanych (Jasińska, 2006).

Jak wykazały liczne opracowania, zmniejszenie stężenia hormonów płciowych u kobiet po menopauzie nie jest zależne jedynie od ilości i dystrybucji tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała. Zaobserwowano w tej samej grupie wiekowej, że uprawianie sportu powoduje zwiększenie syntezy białka wiążącego hormony płciowe (SHBG), co przyczynia się do zmniejszenia aktywnej wolnej frakcji hormonów płciowych (Chan, 2007; van Gils, 2009).

U młodych dziewcząt, badanych przed i po okresie pokwitania, regularne uprawianie sportu niezależnie od wskaźników antropometrycznych, takich jak masa ciała, wskaźnik masy ciała (BMI), czy procentowa zawartość tkanki tłuszczowej jest czynnikiem opóźniającym wystąpienie cech pokwitania oraz ujemnie skorelowanym ze stężeniem estradiolu w surowicy (Jasienska, 2006).

Wczesne pokwitanie niesie ze sobą pewne negatywne implikacje zdrowotne, między innymi jest związane z większą częstością występowania raka piersi, raka jajnika oraz raka endometrium, predysponuje do wystąpienia zaburzeń odżywiania, depresji oraz nieprawidłowości w postrzeganiu własnego ciała. Tym samym wpływ aktywności fizycznej na opóźnienie wystąpienia menarche niesie ze sobą korzyści zdrowotne.

Jednak intensywna aktywność fizyczna kobiet uprawiających sport wyczynowo często na granicy ludzkich możliwości, prowadzi do głębokich zaburzeń funkcji układu rozrodczego. Skrajnością jest wystąpienie zespołu, na który składają się zaburzenia odżywiania, osteoporoza oraz dysfunkcje hormonalne pod postacią nieprawidłowości cyklu miesięczkowego i niepłodności określane wspólnie zespołem triady sportsmenek (Nattiv, 1994; Brunett, 2005).

Patogeneza triady sportsmenek obejmuje głównie restrykcje dietetyczne oraz zmiany w tłuszczowej i beztłuszczowej masie ciała. Powyższe nieprawidłowości obserwuje się w tych dziedzinach sportu, w których jest wymagana szczupła sylwetka ciała (gimnastyka, biegi) (Nattiv, 1994; Brunett, 2005). Można szacować, że nawet 70–80% przedstawicielek różnych dyscyplin sportowych dąży do redukcji masy ciała, a zaburzenia żywieniowe występują nawet u 15–62% młodych sportsmenek (Rosen, 1986; Rosen, 1988; Sundgot-Borgen, 2004). Najczęściej podejmowane działania polegają na długotrwałych restrykcjach kalorycznych, prowokowaniu wymiotów, stosowaniu (nadużywaniu) środków przeczyszczających i moczopędnych, ograniczeniach w przyjmowaniu płynów (Rosen, 1986; Rosen, 1988).

W jednym z badań wykazano, że wśród 182 sportsmenek (w wieku 17–23 lat) 14% wywoływało wymioty, 16% nadużywało środków przeczyszczających, a 15% rutynowo stosowało farmakologiczne środki odchudzające. Co najmniej jedną z powyższych metod stosowało 74% gimnastyczek, 50% zawodniczek uprawiających hokej na trawie, 47% biegaczek i 24% tenisistek (Rosen, 1988).

Kluczową, jak się wydaje, rolę w etiopatogenezie zespołu triady sportsmenek odgrywa – wtórne do restrykcji dietetycznych oraz intensywnego wysiłku fizycznego

– zmniejszenie ilości tkanki tłuszczowej, która jak już wyżej wspomniano nie jest jedynie magazynem energetycznym, ale aktywnym hormonalnie „narzędziem” (Beals, 2002). U kobiet średnia zawartość tkanki tłuszczowej wynosi od 25 do 31%. Sportsmenki mają około 50% mniej tkanki tłuszczowej w porównaniu z kobietami, które nie wykazują aktywności fizycznej (21–24%). Hipoteza krytycznej masy ciała zakłada, że obniżenie zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie do wartości poniżej 22–24% może prowadzić do nieprawidłowości hormonalnych, których konsekwencją są zaburzenia miesiączkowania. Według niektórych autorów ilość tkanki tłuszczowej niezbędna do zainicjowania menarche wynosi minimum 17%, natomiast, aby utrzymać regularność cykli niezbędna jest co najmniej 22% zawartość masy tłuszczowej ciała (Frisch, 1994).

Jednak mimo oczywistych związków między stanem odżywienia a funkcją hormonalną, nie tylko zawartość tkanki tłuszczowej ma znaczenie dla ujawnienia się zaburzeń miesiączkowania. U kobiet zawodowo związanych ze sportem dodatkowym elementem naruszającym równowagę hormonalną jest stres. Nieprawidłowości hormonalne z nim związane obejmują: obniżenie stężenia i zaburzenia pulsacji gonadotropin, zmniejszenie stężenia estradiolu, progesteronu, hormonów tarczycy: tyroksyny oraz trójiodotyroniny, insuliny, hormonu wzrostu (GH), insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1), obniżenie wydzielania wytwarzanej przez tkankę tłuszczową leptyny, jak również wzrost kortyzolemii (Constantini, 2005; Redman, 2005; Loucks, 1989; Loucks, 1992).

U wielu dziewcząt, które rozpoczynają uprawianie sportu przed pokwitaniem, menarche pojawia się później niż u ich rówieśniczek niepodjęających intensywnego wysiłku fizycznego (Jasienska, 2006). Przyjmuje się, iż opóźnienie to wynosi średnio około jednego roku i sprzyja występowaniu zaburzeń miesiączkowania w późniejszym wieku. Nie ma jednak pewności czy „sportowe opóźnione dojrzewanie płciowe” jest spowodowane intensywnym uprawianiem sportu (mała masa ciała, hipometabolizm i stres), czy też może czynnikami genetycznymi (Loucks, 1989).

Zaburzenia miesiączkowania u sportswomenek występują dziesięciokrotnie częściej niż w ogólnej populacji, ich częstość zależy od uprawianej dyscypliny sportowej i sięga nawet 79% w grupie biegaczek i tancerek, dla porównania brak miesiączki wśród kobiet niećwiczących nie przekracza 5% (Warren, 2001). Nawet u regularnie miesiączkujących zawodniczek wykazano zaburzenia sekrecji hormonalnej w fazie folikularnej, lutealnej lub w czasie owulacji w grupie 79% badanych.

Należy podkreślić, że nie zawsze wyczynowe uprawianie sportu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń miesiączkowania, co przede wszystkim jest uwarunkowane specyfiką różnych dyscyplin sportowych.

U kobiet poddanych intensywnemu wysiłkowi fizycznemu z zaburzeniami miesiączkowania obserwuje się nieregularność pulsacyjnego wydzielania GnRH ze zmniejszeniem częstotliwości i amplitudy LH, jak również obniżeniem podstawowego stężenia

LH w surowicy. Zaburzenia pulsacji częściowo tłumaczy towarzyszące treningowi wytrzymałościowemu oraz stresowi zwiększone stężenie endorfin, które działając na swoje receptory w obszarze przedwzrokowym podwzgórza, hamują wydzielanie GnRH. W niektórych badaniach porównujących miesięczkujące i niemiesięczkujące sportsmenki obserwowano jednak podobny powysiłkowy wzrost stężenia endorfin w surowicy, co może być wynikiem lokalnej aktywności tych białek w centralnym układzie nerwowym. Endorfiny również pośrednio, poprzez stymulację wydzielania kortykoliberyny (CRH), a tym samym zwiększenie wydzielania hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) i wtórną hiperkortyzolemię prowadzą do supresji GnRH. Poza stresem oraz wysiłkiem fizycznym również powysiłkowa tendencja do hipoglikemii, szczególnie związana ze skrajnymi metodami kontroli masy ciała, predysponuje do wzrostu stężenia kortyzolu w surowicy. Badania wykazały, że normalizacja kortyzolemii w ciągu 6 miesięcy prowadzi do powrotu menstruacji (Constantini, 2005; Redman, 2005; Loucks, 1989; Loucks, 1992).

Występowanie u sportsmenek znacznie podwyższonego nocnego stężenia melatoniny w surowicy, typowego dla podwzgórzowego braku miesiączki u nieaktywnych kobiet, sugeruje podobny charakter zaburzeń (Diaz, 1993).

Podjęmowanie intensywnego wysiłku fizycznego oraz znaczna redukcja masy ciała prowadzą do zmniejszenia stężenia leptyny, adipokiny produkowanej przez tkankę tłuszczową. Stężenie leptyny ściśle koreluje z ilością tkanki tłuszczowej. Obniżone stężenie tego hormonu, jak również zaburzenia rytmu dobowego jego wydzielania stwierdza się u niemiesięczkujących zawodniczek (Laughlin, 1997). Wykazano, że u kobiet z podwzgórzowym brakiem miesiączki (a jak wspomniano jest wiele elementów wspólnych dla zaburzeń miesięczkowania wtórnych do wysiłku fizycznego z tymi o etiologii podwzgórzowej) podawanie leptyny normalizuje cykl miesięczny, powoduje powrót owulacji oraz przyczynia się do zmian hormonalnych – istotnie podnosi stężenie LH, E<sub>2</sub>, insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1), hormonów tarczycy i markerów obrotu kostnego (Chou, 2011).

Najczęściej obserwowanymi u kobiet aktywnych sportowo nieprawidłowościami są: obniżone stężenie estradiolu, skrócenie fazy lutealnej poniżej 10 dni, w warunkach fizjologicznych trwającej 14 dni, jak również związane z bezowulacyjnymi cyklami obniżenie stężenia progesteronu, co wykazano między innymi w badaniach przeprowadzonych wśród biegaczek i pływaczek. Brak owulacji często jest przyczyną przerw w cyklu, trwających do 150 dni (Constantini, 2005; Redman, 2005; Loucks, 1989; Loucks, 1992). W jednym z opracowań wykazano, że długość fazy lutealnej u kobiet uczestniczących w biegach maratońskich jest odwrotnie proporcjonalna do wielkości pokonywanego dystansu (Prior, 1982). Na podstawie obserwacji zmian hormonalnych w cyklu treningowym biegaczek stwierdzono stopniowe zmniejszanie się stężenia estradiolu oraz pojawienie się zaburzeń miesięczkowania.

Konsekwencją zmniejszonych stężeń estrogenów wśród kobiet wyczynowo uprawiających sport jest obniżenie gęstości mineralnej kości, którą dodatkowo nasilają wspomniane wcześniej zaburzenia odżywiania (Warren, 2001).

Część wyników badań wskazuje na towarzyszące wysiłkowi zwiększenie stężenia prolaktyny (PRL), jest ono jednak niewielkie i krótkotrwałe. Związek tych zmian u aktywnych fizycznie kobiet z zaburzeniami miesiączkowania wydaje się wątpliwy, gdyż liczne badania nie wykazały istotnych statystycznie różnic w stężeniach PRL u sportswomek z brakiem miesiączki, w porównaniu z tymi, które miesiączkują regularnie. W badaniach przeprowadzonych u kobiet po menopauzie nie stwierdzono wpływu rekreacyjnej aktywności fizycznej na stężenie PRL (McTiernan, 2006).

Aktywność fizyczna wywiera wyraźny wpływ na funkcję rozrodczą kobiet. Rekreacyjnie uprawianego sportu wiąże się z późniejszym wystąpieniem menarche, jak również niższymi stężeniami estrogenów, co jest ważnym czynnikiem zmniejszającym zachorowania na nowotwory hormonozależne – raka piersi, jajnika, endometrium. Z drugiej jednak strony forsowne ćwiczenia fizyczne, szczególnie w połączeniu z reżimem dietetycznym, poprzez zmniejszenie stężenia gonadotropin, hormonów tarczycy, wzrost stężeń hormonu wzrostu, testosteronu, ACTH, kortyzolu oraz endorfin, jak również hipoinsulinizm, hipoleptynemię mogą być przyczyną zaburzeń cyklu miesiączkowego oraz niepłodności.

## Literatura

1. Baker B.L., Birch L.L., Trost S.G., Davison K.K. (2007). Advanced pubertal status at age 11 and lower physical activity in adolescent girls. *J Pediatr*, 151(5), 488–493.
2. Beals K.A., Manore M.M. (2002). Disorders of the female athlete triad among collegiate athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 12(3), 281–293.
3. Brunett M. (2005). Female athlete triad. *Clin Sports Med*, 21 (3), 623–636.
4. Chan M.F., Dowsett M., Folkard E., Bingham S., Wareham N., Luben R., Welch A., Khaw K.T. (2007). Usual physical activity and endogenous sex hormones in postmenopausal women: the European prospective investigation into cancer-norfolk population study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16(5), 900–905.
5. Chou S.H., Chamberland J.P., Liu X., Matarese G., Gao C., Stefanakis R., Brinkoetter M.T., Gong H., Arampatzi K., Mantzoros C.S. (2011). Leptin is an effective treatment for hypothalamic amenorrhea. *Proc Natl Acad Sci USA*, 108(16), 6585–6590.
6. Constantini N.W., Dubnov G., Lebrun C.M. (2005). The menstrual cycle and sport performance. *Clin Sports Med*, 24 (2), 51–82.
7. Díaz B., García R., Colmenero M.D., Terrados N., Fernández B., Marín B. (1993). Melatonin and gonadotropin hormones in pubertal sportswomen. *Rev Esp Fisiol*, 49(1), 17–22.
8. Frisch R.E. (1994). The right weight: body fat, menarche, and fertility. *Proc Nutr Soc*, 53(1), 113–129.

9. Jasienska G., Ziomkiewicz A., Thune I., Lipson S.F., Ellison P.T. (2006). Habitual physical activity and estradiol levels in women of reproductive age. *Eur J Cancer Prev*, 15(5), 439–445.
10. Laughlin G.A., Yen S.S. (1997). Hypoleptinemia in women athletes: absence of a diurnal rhythm with amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*, 82(1), 318–321.
11. Loucks A.B., Mortola J.F., Girton L., Yen S.S. (1989) Alterations in the hypothalamic–pituitary–ovarian and the hypothalamic–pituitary–adrenal axes in athletic women. *J Clin Endocrinol and Metab*, 68(2), 402–411.
12. Loucks A.B., Laughlin G.A., Mortola J.F., Girton L., Nelson J.C., Yen S.S. (1992) Hypothalamic-pituitary-thyroidal function in eumenorrheic and amenorrheic athletes. *J Clin Endocrinol Metab*, 75(2), 514–518.
13. McTiernan A., Wu L., Chen C., Chlebowski R., Mossavar-Rahmani Y., Modugno F., Perri M.G., Stanczyk F.Z., Van Horn L., Wang C.Y. (2006) Relation of BMI and physical activity to sex hormones in postmenopausal women. *Women’s Health Initiative Investigators. Obesity*, 14(9), 1662–1677.
14. Nattiv A., Agostini R., Drinkwater B., Yeager K.K. (1994). The female athlete triad. The inter-relatedness of disordered eating, amenorrhea, and osteoporosis. *Clin Sports Med*, 13(2), 405–418.
15. Prior J.C., Cameron K., Yuen B.H., Thomas J. (1982). Menstrual cycle changes with marathon training: anovulation and short luteal phase. *Can J Appl Sport Sci*, 7(3), 173–177.
16. Redman L.M., Loucks A.B. (2005). Menstrual disorders in athletes. *Sports Med*, 35(9), 747–755.
17. Rosen L.W., Hough D.O. (1988). Pathogenic weight-control behaviors of female college gymnasts. *Physician Sportsmed*, 16(9), 141–144.
18. Rosen L.W., McKeag D.B., Hough D.O., Curley V. (1986). Pathogenic weight-control behavior in female athletes. *Physician Sportsmed*, 14(1), 79–86.
19. Schmitz K.H., Lin H., Sammel M.D., Gracia C.R., Nelson D.B., Kapoor S., DeBlasis T.L., Freeman E.W. (2007). Association of physical activity with reproductive hormones: the Penn Ovarian Aging Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16 (10), 2042–2047.
20. Sundgot-Borgen J., Torstveit M.K. (2004). Prevalence of eating disorders in elite athletes is higher than in the general population. *Clin. J. Sport Med*, 14 (1), 25–32.
21. van Gils C.H., Peeters P.H., Schoenmakers M.C., Nijmeijer R.M., Onland-Moret N.C., van der Schouw Y.T., Monnikhof E.M. (2009). Physical activity and endogenous sex hormone levels in postmenopausal women: a cross-sectional study in the Prospect-EPIC Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18(2), 377–383.
22. Warren M.P., Perlroth N.E. (2001). The effects of intense exercise on the female reproductive system. *J Endocrinol*, 170 (1), 3–11.



# *Anoreksja i bulimia psychiczna: uwarunkowania i rozpowszechnienie*

Barbara Józefik<sup>1\*</sup>

## **Streszczenie**

Anoreksja i bulimia psychiczna należą do zaburzeń o wieloczynnikowej etiologii. Obserwacje kliniczne i badania empiryczne pozwoliły na sformułowanie czynników ryzyka i opisanie mechanizmów sprzyjających rozwojowi tych jednostek klinicznych. W rozdziale przedstawione zostały zasadnicze kwestie istotne dla rozumienia i leczenia zaburzeń odżywiania. Omówiony został kontekst kulturowy powiązany z narastaniem zjawiska, czynniki osobowościowe i rodzinne oraz te procesy zachodzące w okresie dojrzewania, które są istotne dla wystąpienia zaburzeń odżywiania. Anoreksja, tak jak i bulimia psychiczna, znacząco częściej występują u dziewcząt i u młodych kobiet w porównaniu do chłopców i młodych mężczyzn. Szukając wyjaśnienia tych różnic wskazuje się na czynniki kulturowe: podkreśla się, że zaburzenia są odpowiedzią na wyzwania, jakie niesie ze sobą współczesna kultura. Dotyczy to m.in. modelu urody i sylwetki kobiecej, roli kobiety, stylu życia współczesnych dziewcząt i kobiet skoncentrowanych na kontroli i perfekcjonistycznym dążeniu do sukcesu. Tym samym podkreśla się znaczenie dylematów jednostki, która stara się sprostać kulturowym oczekiwaniom.

Oszacowanie zjawiska jest trudne ze względu na liczne problemy metodologiczne. Przyjmuje się, że rozpowszechnienie anoreksji psychicznej u osób dorosłych mieści się w przedziale pomiędzy 0,2% a 0,8%, a bulimii w granicach 0,7% do 1,3%, przy znacznie wyższych wskaźnikach form subklinicznych i niepełnoobjawowych. Występujące w przebiegu choroby zaburzenia somatyczne i hormonalne sprawiają, iż leczenie anoreksji i bulimii musi być kompleksowe, co najczęściej przybiera formę łączenia psychoterapii indywidualnej, rodzinnej, grupowej z opieką psychiatryczną, internistyczną i endokrynologiczną.

*Słowa kluczowe: zaburzenia odżywiania, epidemiologia, kontekst kulturowy, okres dojrzewania*

## *Anorexia and bulimia nervosa: factors and prevalence*

### **Abstract**

Anorexia and bulimia nervosa belong to a group of disorders with multi-factor etiology. Clinical observations and empirical research allowed to formulate risk factors and describe the mechanisms that foster development of those clinical categories. In this chapter, issues that are vital for understanding

---

\* Problematyka związana z rozpowszechnieniem zaburzeń odżywiania była przez autorkę omawiana w rozdziale *Epidemiologia zaburzeń odżywiania* w książce *Anoreksja i bulimia psychiczna. Rozumienie i leczenie zaburzeń odżywiania* się B. Józefik (red.), Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, 1999. Niniejszy tekst stanowi modyfikację i poszerzenie tego rozdziału.

1 – Wydział Psychologii i Nauk o Rodzinie, Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego.

and treatment of eating disorders are presented. The chapter also describes the cultural context connected with the increase of the problem, personal and family traits and the factors as well as those adolescent processes that are essential in the development of eating disorders. Girls and young women significantly more often than boys and young men develop anorexia and bulimia nervosa. Many researchers point out to cultural factors when trying to explain those differences: it is emphasized that the disorders are the results of challenges of contemporary culture; this concerns, among other things, the canon of beauty and female body, female roles, lifestyle of present day girls and women who are focused on control and perfectionistic pursuit of success. This highlights the importance of the dilemmas of an individual who tries to meet cultural expectations.

It is difficult to accurately evaluate the scale of the problem due to methodological issues. It is estimated that anorexia nervosa affects 0.2% to 0.8% and bulimia affects 0.7% to 1.3% of adults, but the numbers are significantly higher for sub-clinical and not fully symptomatic forms. Somatic and hormonal disorders that often accompany eating disorders require comprehensive treatment of anorexia and bulimia; this will often consist of individual, family, and group psychotherapy combined with psychiatric, hospital, and endocrine care.

*Key words: eating disorders, epidemiology, cultural context, adolescence*

## Wprowadzenie

Anoreksja i bulimia psychiczna są zjawiskami, które od lat budzą szerokie zainteresowanie wśród profesjonalistów: psychiatrów, psychologów klinicznych, psychoterapeutów czy dietetyków. Zarazem ze względu na swoje uwarunkowania i obraz kliniczny stały się przedmiotem wnikliwej refleksji feministycznej i studiów „genderowych”<sup>\*</sup>, a w powszechnej świadomości chorobami „naszych czasów”, „modnymi” zaburzeniami, tematem dziewczęcych i kobiecych czasopism.

Ostatnie cztery dekady przyniosły ogromną ilość publikacji na temat zaburzeń odżywiania, w tym tych dotyczących uwarunkowań, obrazu klinicznego, współwystępowania innych objawów oraz modeli leczenia. Przegląd literatury przedmiotu, narastająca liczba pacjentów z rozpoznaniem anoreksji i bulimii psychicznej, pojawiające się w środkach masowego przekazu informacje wydają się wskazywać na coraz większe rozpowszechnienie zjawiska nie tylko wśród dziewcząt i kobiet, ale także u chłopców i młodych mężczyzn. Równocześnie badacze zwracają uwagę na dużą liczbę osób zdrowych, koncentrujących swoją uwagę na ciężarze i wyglądzie ciała i stosujących diety odchudzające, nie tylko pośród dorosłych i młodzieży, ale także wśród dzieci.

W potocznej opinii, zaburzenia jedzenia rozumiane są jako efekt źle prowadzonej kuracji odchudzającej. Stosowanie diety niskokalorycznej jest jednym z istotnych

---

<sup>\*</sup> *Gender studies* są nauką społeczną, która zajmuje społeczno-kulturową tożsamością płciową. Przedmiotem analiz są kulturowe i społeczne procesy konstruowania norm kobiecości i męskości oraz społecznych konsekwencji ich obowiązywania. Problematyka płci kulturowej rozpatrywana jest w powiązaniu z kwestiami klasowymi, etnicznymi, rasowymi, religijnymi i innymi.

czynników ryzyka (Hsu, 1990), jednakże ta uproszona interpretacja nie oddaje złożoności zjawiska. Współcześnie większość autorów uważa, że jedynie wieloczynnikowy model etiologiczny ujmujący obok czynników społeczno-kulturowych czynniki rodzinne, indywidualne i biologiczne pozwala wyjaśnić ten wielowymiarowy fenomen (Slade, 1982; Lacey i wsp., 1986; Lask, 2000).

Wśród czynników etiologicznych wskazuje się m.in. na znaczenie kontekstu kulturowego (Vandereycken & van Deth, 1994; Nasser, 2003, Orbach, 2009). Podkreśla się znaczenie współcześnie promowanego modelu urody i sylwetki kobiecej oraz roli kobiety, której ważnym atrybutem jest niezależność. Podkreśla się, że szczupłość, zakładająca kontrolę jedzenia, staje się synonimem silnej woli i perfekcjonizmu. Zarazem wskazuje się, że spopularyzowany w ostatnich dziesięcioleciach ideał szczupłej sylwetki jako źródła atrakcyjności, powodzenia i sukcesu, występuje w tych kręgach kulturowych, w których istnieje nadprodukcja żywności i reklama zachęcająca do konsumpcji, przy jednoczesnej presji stosowania różnorodnych diet. Ilustruje to sprzeczne przekazy kulturowe i tym samym dylematy jednostki, która stara się sprostać kulturowym oczekiwaniom.

Należy podkreślić, że rozumienie anoreksji i bulimii psychicznej jako zaburzeń, którymi zajmuje się psychiatria i psychoterapia mieści się w medycznym dyskursie. Warto jednocześnie zauważyć, iż analizy historyczne pokazują, iż zachowania polegające na ograniczaniu jedzenia, samogłodzeniu się – prowadzącemu nawet do śmierci – były obecne w kulturze na przestrzeni wieków, nie zawsze jednak stanowiły przedmiot zainteresowania medycyny (Józefik, 2006). W Średniowieczu i w okresie późniejszym dominowały religijne interpretacje zjawiska. W odróżnieniu od niejedzenia, odczuwanie nienasyconego głodu, gwałtowne objadanie się budziło mniej wątpliwości, co do swojej natury i było wcześniej rozpatrywane jako objaw choroby (Vandereycken & van Deth, 1994). Medykalizacja anoreksji dokonała się stosunkowo niedawno, bo w XIX wieku. Dyskurs medyczny, chociaż dominujący w praktyce terapeutycznej, w obszarze teorii jest przełamany przez dyskurs feministyczny i *genderowy*. Zwracają one uwagę, że zaburzenia odżywiania się są odpowiedzią na wyzwania i sprzeczności kultury, styl życia współczesnych kobiet (i w coraz większym stopniu mężczyzn) obsesyjnie skoncentrowanych na wyglądzie (Melosik, 2006; Orbach, 2009).

W Polsce od końca lat 80. XX w. obserwujemy narastanie zaburzeń jedzenia. Wskazują na to zarówno wyniki badań epidemiologicznych (Włodarczyk-Bisaga, 1992; Pilecki, 2000), jak i zwiększająca się ilość pacjentów, u których rozpoznaje się jadłowstręt psychiczny i bulimię (Józefik, 1996). Tendencję tę wyraźnie ilustrują wyniki badania prowadzonego w Klinice Psychiatrii Dzieci i Młodzieży CM UJ w Krakowie przez Pileckiego i wsp. (2009). Autorzy ci w oparciu o dokumentację medyczną stwierdzili, że o ile w 1988 roku w Ambulatorium przyklinicznym konsultowanych było 5 pacjentek z rozpoznaniem zaburzeń odżywiania, to w 2004 ich liczba powiększyła się do 90.

Zajmując się problematyką zaburzeń jedzenia należy zwrócić uwagę na fakt, iż znacznie więcej literatury dotyczy anoreksji. Odnosi się to zarówno do danych epidemiologicznych, badań katamnesticznych\* jak i tych prac, które koncentrują się na poszukiwaniu czynników etiologicznych. Dzieje się tak dlatego, iż jadłowstręt psychiczny został wcześniej wyodrębniony i opisany jako jednostka kliniczna, niż bulimia. Ta ostatnia początkowo traktowana była jako objaw współwystępujący w przebiegu *anorexia nervosa*. Dopiero w 1979, w pracy Russella (1979), została opisana jako odrębny zespół objawowy, co m.in. stało się podstawą do wydzielenia w 1980 roku, w ramach klasyfikacji Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego DSM III bulimii psychicznej jako odrębnej jednostki klinicznej (APA, 1980). Obecnie oba zespoły zaliczane są do grupy zaburzeń odżywiania, kategorii wyodrębnionej zarówno w międzynarodowej klasyfikacji chorób ICD-10 (Międzynarodowa klasyfikacja chorób, urazów i przyczyn zgonów), jak i w klasyfikacji Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). Kategoria ta obejmuje zaburzenie wyrażające nieprawidłowy, nietypowy stosunek do jedzenia, z towarzyszącymi temu zjawisku złożonymi objawami natury psychicznej i somatycznej. W klasyfikacji amerykańskiej DSM wyodrębnione są podtypy anoreksji i bulimii, co bardziej precyzyjnie opisuje objawy i obraz kliniczny zaburzeń.

## Ocena rozpowszechnienia zaburzeń odżywiania – trudności metodologiczne

Mimo wielu danych epidemiologicznych i klinicznych nie sposób odpowiedzieć na pytanie o rzeczywiste rozpowszechnienie anoreksji i bulimii psychicznej. Próby dokładnego oszacowania zjawiska napotykają na szereg trudności metodologicznych. Wątpliwości budzi m.in. sposób zbierania danych, stosowane kryteria diagnostyczne oraz niepełne charakterystyki opisujące grupy badanych pacjentów (Doyle & Bryant-Waugh, 2000).

Warto zwrócić uwagę, że dane epidemiologiczne są często uzyskiwane na podstawie rozpoznawania zaburzeń jedzenia w populacji klinicznej leczonej w systemach umożliwiających stałe monitorowanie informacji o diagnozie pacjentów. Nie obejmuje to sporej grupy pacjentów leczonych w innym trybie, szczególnie w ramach: praktyk prywatnych, ośrodków niepublicznych i indywidualnych gabinetów lekarskich i psychoterapeutycznych. Często nie obejmuje to także, ze względu na wątpliwości diagnostyczne, osób o subklinicznym nasileniu objawów. W tym kontekście należy przypomnieć, iż sam obraz kliniczny zaburzeń utrudnia zebranie danych o objawach i postawienie diagnozy.

---

\* Poprzez badania katamnesticzne w medycynie i psychologii rozumie się badanie skuteczności i dalszych losów przeprowadzonego leczenia, dokonywane po opuszczeniu placówki opieki zdrowotnej lub zakończeniu kontaktu.

Pacjenci anorektyczni nie spostrzegają bowiem siebie jako chorych, dlatego nie poszukują pomocy a nawet zaprzeczają występowaniu trudności i objawów. Z kolei osoby chorujące na bulimię, jakkolwiek są świadome istnienia problemu, często ukrywają go przed otoczeniem ze względu na przeżywane uczucie wstydu lub poczucie winy.

Inny istotny problem wiąże się ze stosowanymi kryteriami diagnostycznymi. Na przestrzeni ostatnich czterech dekad Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne w kolejnych wersjach Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM, którego kryteria są powszechnie stosowane w badaniach, modyfikowało system klasyfikacji zaburzeń odżywiania, co – jak wskazują badania – istotnie wpływa na częstotliwość rozpoznawania zaburzeń (Bryant-Waugh, 2000).

Warto zwrócić uwagę, iż stosunkowo rzadko w praktyce ogólnej lekarzy rodzinnych, stosowane są obowiązujące kryteria rozpoznawania zaburzeń jedzenia. Tym wyjaśnia się brak przypadków anoreksji w rejestrach lekarzy ogólnych (za Doyle & Bryant-Waugh, 2000). Z kolei w badaniach epidemiologicznych zakrojonych na dużą skalę pojawia się problem mało precyzyjnego różnicowania wieku pacjentów, co istotnie utrudnia ustalenie wskaźników występowania zaburzenia w poszczególnych grupach wiekowych.

Zarysowane pokrótce uwagi przybliżają trudności związane z prowadzeniem badań według określonej, ujednocionej procedury metodologicznej. Tłumaczy to istniejące w literaturze różnice na temat rzeczywistego rozpowszechnienia zaburzeń jedzenia (Doyle & Bryant-Waugh, 2000). Należy przy tym zaznaczyć, że mało badań obejmuje okres dzieciństwa, co w konsekwencji powoduje, że niewiele jest pewnych danych na temat tej populacji pacjentów.

Podsumowując należy stwierdzić, iż nie znajdujemy jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy mamy do czynienia ze wzrostem zachorowań, utrzymywaniem się zachorowań na tym samym poziomie, czy też może z tendencją do spadku zachorowań. W literaturze przedmiotu podtrzymywane jest twierdzenie, że problem narasta. Analiza dokumentacji leczonych osób wskazuje na coraz większą liczbę przypadków zgłaszanych do terapii, podobną tendencję znajdujemy w badaniach epidemiologicznych (Doyle & Bryant-Waugh, 2000; Pilecki 2000). Nie do rozstrzygnięcia pozostaje kwestia, z jakiego rzędu wzrostem zachorowań mamy do czynienia. Zwraca się bowiem uwagę na pewne czynniki, które mogą się przyczyniać do zwiększania obserwowanych różnic, takie jak: powiększenie się populacji młodych kobiet, wzrost umiejętności w rozpoznawaniu zaburzeń jedzenia, szczególnie wśród lekarzy ogólnych, czy lekarzy innych specjalności, większą dostępność leczenia, powstawanie specjalistycznych ośrodków terapeutycznych dla pacjentów z zaburzeniami odżywiania, czy wielokrotne hospitalizacje pacjentek z rozpoznaniem anoreksji psychicznej.

## Rozpowszechnienie zaburzeń jedzenia w różnych kulturach

Do lat 90. anoreksję i bulimię wiązano z zachodnioeuropejskim kręgiem kulturowym. Panowało przekonanie, wynikające z danych empirycznych, że jadłowstręt psychiczny występuje głównie u białych dziewcząt, pochodzących z warstw średnich i wyższych. W ostatnich kilkunastu latach obserwujemy zmianę takiego ujmowania problematyki. Obserwowane narastanie zjawiska w różnych rejonach świata wskazuje, że zawężanie zagadnienia do populacji białych dziewcząt z klasy średniej jest nieuprawnionym uproszczeniem. Badania pokazują wyraźną tendencję do rozszerzania się choroby na pozostałe warstwy społeczne, jakkolwiek nadal największa zapadalność dotyczy klas średnich i wyższych (Felker & Stivers, 1994; Doyle & Bryant-Waugh, 2000). Jak zauważa Nasser (Nasser, 2003) zaburzenia odżywiania się pojawiły się – jako problem kliniczny i społeczny – w tych kulturach, społecznościach, grupach etnicznych, które dotąd były postrzegane jako odporne na ten rodzaj psychopatologii.

Odpowiedź na pytanie o przyczyny tego procesu jest złożona, ale niewątpliwie ma związek z unifikacyjnymi tendencjami kultury masowej. Globalizacja wzorców kulturowych m.in. dzięki rozwojowi współczesnych technologii informacyjnych, takich jak telewizja satelitarna, internet, promuje model kobiecości, styl życia wcześniej właściwy dla wysoko uprzemysłowionych, postindustrialnych krajów Europy Zachodniej i Ameryki Północnej. Jednocześnie badacze wskazują, że pewne różnice w obrazie klinicznym zaburzeń odżywiania się zależnie są od kręgu kulturowego. Zwracają uwagę, iż w krajach azjatyckich występuje tendencja do somatyzacji\* w odróżnieniu od kręgu zachodnioeuropejskiego, gdzie dominuje lęk przed otyłością (Mumford & Chodury, 2000; Viernes i wsp., 2007).

Badania wskazują, że emigracja, wiążąca się ze zmianą tradycyjnych wartości własnej kultury i z koniecznością asymilowania nowych wzorców związanych z kulturą zachodnią, zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń jedzenia. Dotyczy to zarówno kobiet białych, jak i przedstawicielek innych ras. Kliniczne obserwacje ujawniają, że zaburzenia jedzenia pojawiają się w tych rodzinach, które próbują podtrzymać własną kulturę i system przekonań, mając jednocześnie trudności z adaptacją do nowych warunków życia społecznego (Hsu, 1990; Bryant-Waugh & Lask, 1991).

---

\* Somatyzacja charakteryzuje się obecnością dolegliwości sugerujących występowanie choroby somatycznej, przy równoczesnym braku innych przesłanek chorobowych w badaniach laboratoryjnych, obrazowych i badaniu fizykalnym. W rzeczywistości objawy są wyrazem zaburzeń układu autonomicznego związanego najczęściej z nieświadomym lękiem i napięciem. Do typowych dolegliwości somatyzacyjnych należą: kołatania serca, klucie/bóle serca, duszności, drżenie rąk, dolegliwości bólowe o nieznanym pochodzeniu, bóle brzucha, wymioty/nudności ([www.http.pl.wikipedia.org](http://www.wikipedia.org)).

## Płeć, wiek a zaburzenia jedzenia

Ze względu na duże zróżnicowanie częstotliwości występowania zaburzeń odżywiania u dziewcząt i u chłopców w okresie dojrzewania (15–10: 1) wielu badaczy uznaje anoreksję i bulimię psychiczną za zaburzenie, które jest szczególnie sprzężone z problematyką płci. Jak pisze Paxton (2000): „*bycie kobietą jest czynnikiem ryzyka dla rozwoju zaburzeń jedzenia*” (Paxton, 2000, s. 25). Warto jednocześnie zauważyć, że wśród pacjentów z rozpoznaniem anoreksji do 13. roku życia, występuje większy niż w okresie dojrzewania procent chłopców cierpiących z powodu anoreksji psychicznej. Mieści się on w granicach pomiędzy 19 a 30 procent (Doyle & Bryant-Waugh, 2000).

Należy jednocześnie podkreślić, że pytanie o rozpowszechnienie anoreksji i bulimii u dzieci pozostaje wciąż otwarte. Ta grupa wiekowa jest stosunkowo rzadko badana i w zasadzie nie ma pewnych danych epidemiologicznych na temat anoreksji u dzieci. Warto przypomnieć, że do lat 90. u. wieku w literaturze można było spotkać poglądy kwestionujące występowanie *anorexia nervosa* u dzieci. Później pojawiły się doniesienia i prezentacje kazuistyczne anoreksji psychicznej u dzieci pomiędzy 8 a 13 rokiem życia (Mouren-Someoni, 1993). Dodajmy, że nie jest to zjawisko nowe, jako że pierwsze opisy anoreksji u dzieci zostały podane przez takich autorów jak Collins (1894) i Marschal (1895) pod koniec XIX wieku (za Bryant-Waugh & Kamiński, 1993). Jakkolwiek dane pochodzące z obserwacji klinicznych wskazują, że liczba dzieci zgłaszanych do leczenia narasta, to jest ona znacząco niższa, niż ma to miejsce w okresie dojrzewania. W dzieciństwie możemy mieć częściej do czynienia z niepełnym, subklinicznym obrazem anoreksji a także innymi formami zaburzeń jedzenia, takimi jak emocjonalne unikanie jedzenia czy jedzenie wybiórcze.

Zjawiskiem jeszcze rzadszym wydaje się być bulimia u dzieci. W literaturze znaleźć można niewiele danych dotyczących tego problemu. Przykładem mogą być badania londyńskie (Kent i wsp., 1992). W badaniach tych, w 323-osobowej grupie pacjentów z zaburzeniami jedzenia zidentyfikowano 3 pacjentki, u których występowały objawy bulimii w okresie dzieciństwa.

W okresie dojrzewania identyfikujemy największe rozpowszechnienie zaburzeń jedzenia. Ocenia się, że anoreksja psychiczna w populacji młodzieży występuje u 0,5% do 1% a bulimia u około 2% (od 1% do 4%) (Felker & Stivers, 1994; Bryant-Waugh, 2000). Maksymalne nasilenie zachorowań przypada na 15–18 rok życia. Wiele danych wskazuje, że w okresie dojrzewania znacznie większy procent dziewcząt cierpi na rozmaite formy zaburzeń jedzenia. Przykładem mogą być badania Hendrena i wsp.(1986) obejmujące uczennice w wielu 12–18 lat, które ustaliły wysoki procent osób (18%), u których występowały objawy anoreksji, podczas gdy nie spełniały one wszystkich kryteriów DSM-III-R. Dane uzyskane w badaniach młodzieży polskiej wskazują na podobne zależności (Włodarczyk-Bisaga, 1992;

Pilecki, 2000), co potwierdza, że formy subkliniczne występują w tym okresie życia w znacznym nasileniu.

Poszukując wyjaśnień narastania zaburzeń jedzenia w okresie dorastania zwraca się uwagę na fakt, iż jest to faza normatywnego kryzysu. Kryzys ten wynika z burzliwie zachodzących przemian dokonujących się w płaszczyźnie biologicznej, psychologicznej i społecznej. Zmieniające się ciało sprawia, że szczególnie dziewczęta koncentrują uwagę na własnym organizmie i jego funkcjonowaniu. Często towarzyszy temu poczucie niepewności, co do własnej atrakcyjności, a obszarem szczególnej wrażliwości staje się ciężar ciała. Crisp (1983) potwierdził narastające z wiekiem niezadowolenie z ciężaru ciała. Podczas gdy w populacji dziewcząt 12-letnich wskaźnik niezadowolenia wynosił 30%, w grupie 18-latek był on dwukrotnie wyższy (65%).

Intensywny rozwój fizyczny konfrontuje młodych ludzi z ich seksualnością, co wiąże się z koniecznością podjęcia nowych ról społecznych, zmianą stosunku do siebie i innych. Istniejące w literaturze przedmiotu hipotezy, zakładają iż zaburzenia jedzenia, szczególnie anoreksja, mogą wyrażać zaprzeczenie seksualności. Problem ten nie znajduje jednoznacznego rozstrzygnięcia w badaniach empirycznych (Buvant-Herbaut, 1983).

Inna istotna kwestia związana z okresem dorastania dotyczy przebiegu procesu indywidualizacji/separacji. Trudności w osiągnięciu autonomii i oddzieleniu się od rodziny mogą być ważnym źródłem braku poczucia własnej wartości (Slade, 1982). Osoby, które doświadczają trudności w przebiegu procesu separacji i osiągnięciu niezależności, w rozwijaniu nowych relacji zgodnych z oczekiwaniami kultury, mogą wybrać opcję wycofania się poprzez powrót do obszarów bezpiecznych, do relacji z dzieciństwa. Anoreksję można rozpatrywać jako ekstremalną formę takich zachowań, gdzie regresja przybiera postać zarówno fizyczną, jak i emocjonalną.

Niższą zachorowalność chłopców na anoreksję i bulimię wyjaśnia się mniejszym stresem związanym z dojrzewaniem biologicznym. Wydaje się ponadto, że występujące później niż u dziewcząt dojrzewanie sprzyja uzyskiwaniu przez chłopców większego oparcia np. w grupie rówieśniczej (Frasciello & Willard, 1995). Warto jednocześnie zauważyć, że presja kulturowa związana z wyglądem coraz bardziej dotyczy także chłopców, chociaż w nieco innym zakresie (Melosik, 2006; Orbach, 2009), z uwagi na większe zróżnicowanie wzorców. Jeden z nich zakłada szczupłość i zarazem wysportowaną sylwetkę. Inny, nawiązujący do stylu *macho*, promuje bardzo umięśnioną sylwetkę, ciało kulturysty trenowane nieustająco na siłowni, wzmacniane braniem środków stymulujących przyrost masy mięśniowej. Jeszcze inny, określony jako styl metroseksualny promuje model chłopca, młodego mężczyzny koncentrującego się na własnej cielesności, korzystającego ze zdobyczy współczesnej kosmetyki, przywiązującego ogromną wagę do własnej atrakcyjności fizycznej. Jest to coś nowego, bowiem cechy te były dotychczas kojarzone z kobiecością. Metroseksualizmem promuje się również cechy osobowości, takie jak wrażliwość i delikatność, ciepło i zdolność do empatii, do tej pory spostrzegane jako



bardziej typowe dla dziewcząt niż chłopców. Choć presja wywierana na chłopców jest mniejsza, niż w przypadku dziewcząt, to niektórzy z nich także jej ulegają, starając się wyglądać zgodnie z promowanym wzorcem, co może przybrać formę zespołu określanego jako bigoreksja albo kompleks Adonisa. Nazwa ta jest używana, aby opisać przeżycia chłopców skoncentrowanych i niezadowolonych ze swojego wyglądu. Mimo intensywnego ćwiczenia, stosowania specjalnych diet wspomagających przyrost masy mięśni, intensywnego ćwiczenia w siłowni, niestety zazwyczaj wspomaganego przyjmowaniem sterydów anabolicznych, przeżywają oni własne ciało jako mniej atrakcyjne od innych, mniej umięśnione i wyrzeźbione.

Zarysowane pokrótce kwestie ukazują złożoną problematykę adolescencji wskazując, że jest ona okresem szczególnie predysponującym do pojawienia zaburzeń, w tym zaburzeń jedzenia.

Zaburzenia jedzenia występują również po okresie dorastania. Rozpowszechnienie anoreksji psychicznej u osób dorosłych mieści się w przedziale pomiędzy 0,2% a 0,8% a bulimii w granicach 0,7% do 1,3% (Kent i wsp., 1992). Bulimia występuje często u kobiet, które wcześniej stosowały bez większego powodzenia diety odchudzające. Zaburzenia jedzenia w okresie dorosłości mogą być związane z ciążą lub porodem: zmiany ciała występujące w ciąży, konieczność modyfikacji diety mogą prowadzić niekiedy do lęku przed utratą kontroli. Sytuacja ta może być początkiem powtarzających się epizodów objadania się i ograniczania jedzenia. Zaburzenia jedzenia, jakkolwiek rzadko, mogą wystąpić także po okresie przekwitania.

## Czynniki ryzyka

Poszukiwanie czynników ryzyka zachorowania na zaburzenia obejmuje szereg obszarów. Dotyczy czynników biologicznych, cech osobowości przyszłych pacjentów, analizą obejmuje się wydarzenia życiowe, sytuację rodzinną, funkcjonowanie w relacjach rówieśniczych i środowisku szkolnym, zwraca się uwagę na oczekiwania społeczne oraz szeroko rozumiane czynniki społeczno-kulturowe.

Wyniki badań ujawniły, że grupą o zwiększonym ryzyku zachorowania na anoreksję są dziewczęta i młode kobiety, których kariera zawodowa związana jest koniecznością utrzymywania szczupłej sylwetki i kontrolą swojego ciała. Dotyczy to szczególnie modelek, tancerek, uczennic szkół baletowych, niekiedy osób uprawiających takie dyscypliny sportu, jak gimnastyka czy pływanie (Doyle & Bryant-Waugh, 2000).

Także silna potrzeba osiągnięć okazała się być czynnikiem ryzyka. Shafran i wsp., (2002) wprowadzili pojęcie perfekcjonizmu klinicznego, wskazując, iż stanowi on istotny czynnik ryzyka dla zaburzeń odżywiania się. U jego podstaw leży dysfunkcyjny model samooceny oparty o wysokie wymagania i osiągnięcia. Cechuje go

powiązanie samooceny z dążeniem do odniesienia sukcesu, głęboki strach przed porażką, samokrytycyzm i negatywna samoocena oraz zaburzenia poznawcze.

Nie wiemy, w jakim stopniu na rozwój zaburzeń odżywiania na wpływ doświadczenie seksualnego nadużycia w dzieciństwie. Wyniki badań nie dostarczają jednoznacznych wniosków. Wskaźniki seksualnych doświadczeń traumatycznych przytaczane przez badaczy znacznie się różnią i wynoszą od 34% do 83% (Lask, 2000). Zwraca się uwagę, że doświadczenia te mają znaczenie dla kształtowania się poczucia własnej wartości, akceptacji własnego ciała i seksualności oraz identyfikacji ze społeczną rolą kobiety (Weller & Weller, 2000). Jednocześnie znajdujemy badania, które nie potwierdzają tych danych (Sullivan i wsp, 1995). Z badań Welch & Fairburn (1996) wynika, iż seksualne nadużycie jest czynnikiem ryzyka dla zaburzeń psychicznych w ogóle, a nie tylko dla bulimii. Niewątpliwie zagadanie to wymaga dalszych badań, pomimo znacznych trudności metodologicznych. Badania osób cierpiących na zaburzenia odżywiania się, które doświadczyły nadużycia seksualnego w dzieciństwie wskazują na obniżony poziom serotoniny u tych osób, w porównaniu z osobami chorującymi na anoreksję lub bulimię, które nie były molestowane seksualnie (Weller & Weller, 2000). Dowodzi to traumatycznego aspektu molestowania seksualnego.

Otyłość występująca w okresie przedchorobowym u dziewcząt lub u członków ich rodziny to kolejny istotny czynnik ryzyka. Kulturowy nakaz szczupłości koncentruje uwagę na sylwetce, gdyż jest to najbardziej widoczny aspekt atrakcyjności fizycznej, ale dodatkowo nasila krytyczny stosunek do otyłości. Bycie otyłym dzieckiem jest związane doświadczeniem odrzucenia i wrogości przez rówieśników, co sprawia, że pragnieniem staje się bycie osobą chudą (Paxton, 2000).

Sytuacja rodzinna pacjentów z zaburzeniami jedzenia jest także rozpatrywana jako możliwy czynnik ryzyka. Dane demograficzne zdają się wskazywać na wyższy wiek rodziców w momencie urodzenia przyszłej pacjentki (Vandereycken, 2002). Z analizy demograficznej wynika, iż wskaźnik rozwodów, czy niepełnych rodzin wśród rodzin z zaburzeniami jedzenia jest niższy niż w ogólnej populacji, znacząco częściej występują natomiast zaburzenia jedzenia u bliskich członków rodziny, jak również choroby afektywne. Porównanie grupy rodziców pacjentów z bulimią z rodzicami pacjentów anorektycznych ujawnia częstszą historię otyłości w grupie pierwszej. W rodzinach tych znajdowano również więcej poważnych chorób somatycznych, a także nadużywanie alkoholu u ojców. Badania Felkera i Stiversa (1994) wskazują, że pewien styl funkcjonowania rodzin może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń jedzenia zarówno u dziewcząt jak i u chłopców. Wśród tych cech autorzy wymieniają konflikty rodzinne, nasiloną kontrolę, niską spójność, ograniczenie autonomii, trudności w wyrażaniu uczuć.

## Podsumowanie

Wieloczynnikowe rozumienie etiologii anoreksji i bulimii psychicznej ma znaczenie w procedurze konstruowania standardów programów leczniczych dla pacjentów z zaburzeniami odżywiania. Z założenia leczenie powinno być kompleksowe i uwzględniać problemy powiązane z rozwojem osobowości pacjentek, z kontekstem rodzinnego i społecznego funkcjonowania oraz obejmować stronę somatyczną, ze względu na występujące w przebiegu choroby zaburzenia somatyczne i hormonalne.

## Literatura

1. American Psychiatric Association (1980). *Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorder DSM*. (1980). Washington DC: APA.
2. Bryant-Waugh, R. (2000). Overview of eating disorder. W: B. Lask, & R. Bryant-Waugh (Red.), *Anorexia nervosa and related Eating Disorders in Childhood and Adolescence* (wyd. II, 27–40). Hove: Psychology Press, Ltd.
3. Bryant-Waugh, R., & Kaminski, Z. (1993). Eating disorders in children: An overview. W: B. Lask, & R. Bryant-Waugh (Red.), *Childhood onset anorexia nervosa and related eating disorders* (17–30). Hove: Lawrence Erlbaum Associates Publishers.
4. Bryant-Waugh, R., & Lask, B. (1991). Anorexia nervosa in group of Asian children living in Britain. *Br J Psychiatry*, 158, 229–233.
5. Buvat-Herbaut, M., Hebbinckuys, P., Lemarie, P., & Buvat J. (1983). Attitudes toward weight, body image, eating, menstruation, pregnancy and sexuality in 81 cases of anorexia compared with 288 normal control girls. *Int J Eat Disord*, 2, 45–59.
6. Crisp, A. (1983). Anorexia nervosa. *BMJ*, 287, 855–858.
7. Doyle, J., & Bryant-Waugh, R. (2000). Epidemiology. W: B. Lask, & R. Bryant-Waugh (Red.), *Anorexia nervosa and related Eating Disorders in Childhood and Adolescence* (wyd. II, 41–58). Hove: Psychology Press, Ltd.
8. Felker, K.R., & Stivers, C. (1994). The relationship of gender and family environment to eating disorders risk in adolescent. *Adolescence*, 29, 116.
9. Frasciello, L.M., & Willard, S.G. (1995). Anorexia nervosa in males: a case report and review of the literature. *Clinical Social Work Journal*, 1995, 1 (23), 47–58.
10. Hendren, R.L., Barber, J.K., & Sigafos, A. (1986). Eating-Disordered symptoms in nonclinical population: A study of female adolescents in two private schools. *Journal of American Academy of Child Psychiatry*, 6 (25), 836–840.
11. HSU L.K.G. (1990). *Eating Disorders*. New York: The Guilford Press.
12. Józefik, B. (1996). Anoreksja i bulimia psychiczna. Rozumienie i leczenie zaburzeń odżywiania się. Kraków: Wydawnictwo Collegium Medicum UJ.

13. Józefik, B. (2006). *Relacje rodzinne w anoreksji i bulimii psychicznej*. Kraków: Wydawnictwo UJ.
14. Kent, A., Lacey, H., & McCluskey, S.E. (1992). Pre-menarchal bulimia nervosa. *J Psychosom Res*, 3 (36), 295–310.
15. Lacey, J.H., Coker, S., & Britchnell, S.A. (1986). Bulimia: Factors associated with its etiology and maintenance. *Int J Eat Disord*, 5, 475–487.
16. Lask, B. (2000). Aetiology. W: B. Lask, & R. Bryant-Waugh (Red.), *Anorexia nervosa and related Eating Disorders in Childhood and Adolescence* (wyd. II, 63–76). Hove: Psychology Press, Ltd.
17. Melosik, Z. (2006). *Kryzys męskości w kulturze współczesnej*. (Wyd. II poprawione). Poznań: Impuls.
18. Mouren-Simeoni, M.C., Fontanon, M., Bouvard, M.P., & Dugas, M. (1993). L'anorexie mentale chez l'enfant prépubère. *Can J Psychiatry*, 1 (38), 5–15.
19. Mumford, D.B., & Choudry, I.Y. (2000). Body dissatisfaction and eating attitudes in slimming and fitness gyms in London and Lahore: a cross-cultural study. *Eur Eat Disord Rev*, 8, 217–224.
20. Nasser, M. (2003). Eating disorders: Transcultural issues. VI London International Conference on Eating Disorder. Abstract book.
21. Orbach, S. (2009). *Bodies*. New York: Picador.
22. Paxton, S. (2000). Individual and risk factors and socio-cultural context for eating disorders. W: D. Gaskil, & F. Sanders (Red.), *The enculturated body. Policy implications for healthy body image and disordered eating behaviours* (24–33). Queensland: QUT.
23. Pilecki, M. (2000). *Rozpowszechnienie zaburzeń odżywiania się w populacji uczniów krakowskich szkół ponadpodstawowych*. Praca doktorska, CM UJ, promotor: prof. Maria Orwid.
24. Pilecki, M.W., Nowak, A., & Pilecka-Zdenkowska, M. (2009). Change in the frequency of consultations concerning eating disorders in the Department of Child and Adolescent Psychiatry in Kraków (Poland) in the years 1988–2004. *Archives of Psychiatry and Psychotherapy*, 2, 35–40.
25. Russell, G.F.M. (1979). Bulimia nervosa: an ominous variant of anorexia nervosa. *Psychological Medicine*, 2, 429–448.
26. Shafran, R., Cooper, Z., & Fairburn C.G. (2002). Clinical perfectionism: a cognitive-behavioural analysis. *Behav Res Ther*, 7 (40), 773–791.
27. Slade, P.D. (1982). Towards a functional analysis of anorexia nervosa. *British J Clin Psychol*, 21, 167–179.
28. Sullivan, P.F., Bulik, C.M., Carter, A., & Joyce, P.R. (1995). The significance of a history of child sexual abuse in bulimia nervosa. *Br J Psychiatry*, 167, 679–682.
29. Vandereycken, W. (2002). Families of patients with eating disorders. W: Ch.G. Fairburn, & K.D. Brownell (Red.): *Eating Disorders and Obesity. A Comprehensive handbook*. (Wyd. II, 215–220) New York: The Guilford Press.

30. Vandereycken, W., & van Deth, R. (1994). From fasting saints to anorexic girls. London: The Athlone Press.
31. Viernes, N., Zaidan, Z.A.J., Dorvlo, A.S.S., Kayano, M., Yoishiuchi, K., Kumano, H., Kuboki, T., & Al-Adawi, S. (2007). Tendency toward deliberate food restriction, fear of fatness and somatic attribution in cross-cultural samples. *Eating Behaviors*, 8, 407–417.
32. Welch, S.L., & Fairburn, C.G. (1996) *Childhood sexual and physical abuse as risk factors for the development of bulimia nervosa*. *Child Abuse Negl*, 20, 633–642.
33. Weller, E., & Weller, R. (2000). Trauma and the Development of Eating Disorders. Medscape Education, 17.05.2000, [www.medscape.com](http://www.medscape.com).
34. Włodarczyk-Bisaga, K. (1992). Abnormal eating attitudes in Polish adolescent school girls. Satellite Meeting of European Council on Eating Disorders, Warszawa.



# *Zaburzenia hormonalne u kobiet w anoreksji*

Leszek Pawłowski<sup>1\*</sup>

## **Streszczenie**

Utrata miesiączek u kobiet cierpiących z powodu zaawansowanej anoreksji jest faktem ogólnie znanym i mającym swoje odzwierciedlenie w klasyfikacjach psychiatrycznych, które – między innymi – na tej podstawie odróżniają anoreksję od innych typów zaburzeń jedzenia, w tym od bulimii. Ponieważ anoreksja wielokrotnie częściej występuje u kobiet niż u mężczyzn, od wielu lat brany jest pod uwagę możliwy udział żeńskich hormonów płciowych w etiopatogenezie anoreksji. Ostatnio problem etiopatogenezy anoreksji (i innych typów zaburzeń jedzenia), który do tej pory nie został dostatecznie wyjaśniony, znacznie się skomplikował w związku z odkryciem wielu nowych cząstek sygnałowych typu hormonalnego, mających znaczenie dla procesów związanych z przyjmowaniem pokarmu i regulacji zachowań związanych z jego zdobywaniem. Te nowe odkrycia zaczynają zmieniać nasze wyobrażenia o istocie zaburzeń jedzenia i kwestionować zasadność spetryfikowanych przez klasyfikacje podziałów.

Niniejsza praca opierając się na najnowszych danych z piśmiennictwa próbuje wyjaśnić rolę tych nowopoznanych cząstek sygnałowych w powstawaniu anoreksji oraz wyjaśnić, dlaczego to psychiatryczne zaburzenie obserwuje się prawie wyłącznie u kobiet. Dodatkowo przedstawia argumenty przemawiające za koniecznością zweryfikowania kryteriów diagnostycznych zaburzeń jedzenia, w szczególności tych, które – jak rzekoma utrata płodności przypisywana anoreksji – nierzetelnie i tylko pozornie różnicują anoreksję od bulimii.

*Słowa kluczowe: jadłowstręt psychiczny; hormony; różnice międzypłciowe; etiopatogeneza; bezpłodność*

## *Hormonal disorders in women suffering from anorexia*

### **Abstract**

The loss of periods among women suffering from advanced anorexia nervosa is a widely known fact reflected in the psychiatric classifications. It is one of the reasons why anorexia nervosa is distinguished from other eating disorders such as bulimia nervosa. Since far more women than men suffer from anorexia nervosa, participation of female gender hormones is taken under consideration in studies of etiopathogenesis of anorexia. The problem of etiopathogenesis of anorexia (and other types of eating disorders) has not been satisfactorily explained until now. Moreover, lately it has been complicated due to the discovery of new signal particles of hormone type which are significant in the processes of food ingestion as well as in the regulation of behavior connected with food obtainment. These new discoveries began to change our ideas about the essence of eating disorders and question legitimacy of the fixed divisions of the classifications.

\* 1 – Katedra Psychiatrii i Psychofarmakologii, Wydział Psychologii i Nauk o Rodzinie, Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego.

The present paper, based on the newest data published on the topic in the literature, tries to explain the role of these new signal particles as well as to explain why almost exclusively women suffer from this (anorexia nervosa) particular psychiatric disorder. It also gives arguments which show the necessity of verification of diagnostic criteria of eating disorders, particularly those which – such as alleged loss of fertility due to anorexia – negligently and only apparently distinguish anorexia from bulimia.

*Key words: anorexia nervosa; hormones; sex differences; etiopathogenesis, infertility*

## Wprowadzenie

Nazywany powszechnie anoreksją, jadłowstręt psychiczny (ang. *anorexia nervosa*; franc. *lanorexie mentale*) jest poważnym zaburzeniem psychicznym, o bardzo ciężkich, wyjątkowo często prowadzących do zgonu powikłaniach somatycznych (Rabe-Jabłońska, 2006). Głównym fenomenem psychiatrycznym tego zaburzenia jest nieustępliwe odchudzanie się, mimo ewidentnych oznak niedowagi, i nieustanny lęk przed przytyciem. Choroba występuje głównie u młodych kobiet (najczęściej w okresie adolescencji) i ma charakter przewlekły. Ostatnio jednak obserwuje się jej objawy u osób znacznie starszych, tj. będących w wieku średnim, a nawet – podeszłym (Zerbe, 2003). I w tym przypadku ofiarami choroby, która w tym przedziale wiekowym przebiega jednak znacznie łagodniej, najczęściej pozostają kobiety. Proporcja kobiet i mężczyzn chorujących na anoreksję wynosi w populacji klinicznej mniej więcej 10 : 1, a ponadto występowanie anoreksji u mężczyzn wiąże się zwykle, bo wyraźnie częściej niż u kobiet, ze współwystępowaniem innej, znacznie poważniejszej – chodzi głównie o schizofrenię – choroby psychicznej (Bomba & Józefik, 2003, s. 11–16).

W przypadku populacji ogólnej wyniki badań epidemiologicznych wskazują na mniejszą przewagę kobiet nad mężczyznami (proporcje od 3 : 1 do 8 : 1) oraz na fakt, że nie wszystkie osoby cierpiące na anoreksję bezwzględnie wymagają leczenia (Preti i wsp., 2009). W przypadku kobiet zdarza się dość często, że anoreksja jest rozpoznawana u nich po raz pierwszy dopiero w czasie wizyty u ginekologa, do którego zwracają się z prośbą o wykrycie i leczenie przyczyny niepłodności. Jak podaje Edelstein (2007), zaburzenia jedzenia, w tym anoreksja, są nie tylko częstą przyczyną niemożności zajścia w ciążę, ale również stosunkowo częstą przyczyną spontanicznych poronień lub komplikacji okołoporodowych. Fakty te nie budzą zdziwienia, jeśli weźmie się pod uwagę występujące u osób z zaburzeniami jedzenia deficyty pokarmowe, głównie brak cynku, tiaminy (witamina B1), ryboflawiny (witamina B2), magnezu i niezbędnych kwasów tłuszczowych (Patrick, 2002), i zaburzenia hormonalne (Patrick, 2002; Krassas, 2003; Edelstein 2007). Nie należy też zapominać, że – chociaż obecnie poglądy na zaburzenia jedzenia ulegają zmianie, co będzie starała się też odzwierciedlić niniejsza praca – to zazwyczaj do anoreksji, zwłaszcza do jej ciężkiej postaci występującej u kobiet,



rzeczywiście przystaje jej krótka charakterystyka podana przez Krassasa: „*Anorexia nervosa is a psychiatric disorder characterized by the classic triad: amenorrhea, weight loss, and behavioral changes*” (Krassas, 2003), w której brak miesiączek (*amenorrhea*), a więc – w domyśle – brak płodności, występuje na pierwszym miejscu.

Etiopatogeneza anoreksji pozostaje niejasna. Próby rozwiązywania problemu z różnych pozycji teoretycznych, mimo nagromadzenia wielkiej ilości interesujących faktów naukowych, nie doprowadziły do powstania hipotez na tyle wiążących, aby na ich podstawie można było skonstruować naprawdę skuteczny program terapeutyczny (Treasure i wsp., 2010). Stąd śmiertelność opiekowanych medycznie pacjentów cierpiących na anoreksję jest niezwykle wysoka. W perspektywie 20-letniej (co nie jest dużo zważywszy, że na anoreksję zapadają zazwyczaj osoby bardzo młode) wynosi ona ok. 20% (Józefik & Pilecki, 2005, s. 103–111). Na usprawiedliwienie niepowodzeń badaczy trzeba jednak stwierdzić, że osoby chorujące na anoreksję stanowią wyjątkowo oporny materiał kliniczny (Treasure i wsp. 2010). Ich niechęć do wszelkiej współpracy powoduje, że kontrolowane grupy badawcze są wyjątkowo nieliczne, a przez to uzyskiwane na nich wyniki, choć same w sobie często bardzo ciekawe – niekonkluzywne.

Niemniej istnieje także jaśniejsza strona medalu. Wyniki ostatnio przeprowadzanych badań na zwierzętach, poparte wynikami klinicznymi, wydają się być na tyle interesujące i perspektywiczne, że bronią przed rezygnacją i zachęcają do dalszych wysiłków. Odkrycie nowych cząstek sygnałowych w mózgu, jakimi są np. hipokretyny/oreksyny, a także hormonów obwodowych, takich jak np. leptyna i grelina (wszystkie one mają swój wybitny udział w regulowaniu procesów związanych z przyjmowaniem pokarmów; patrz np.: Janas-Kozik & Krupka-Matuszczyk, 2004; Konturek i wsp., 2004; Pałasz, 2004; Józefik & Pilecki, 2005, s. 113–119) pozwalają tutaj na ostrożny optymizm (Treasure i wsp., 2010). Wśród badaczy panuje bowiem przekonanie, że zrozumienie mechanizmów neurobiologicznych, sterujących zachowaniami apetytywnymi i regulujących procesy przyjmowania pokarmu oraz inne procesy motywacyjne doprowadzi w końcu do opracowania skutecznych leków, pozwalających w sposób pewny zwalczać objawy anoreksji, a także – do wynalezienia sposobu(ów), żeby jej skutecznie zapobiegać.

Celem tego rozdziału jest przedstawienie czytelnikowi nowych danych i poddanie ich wstępnej analizie. Zasadniczym pytaniem, postawionym przez autora jest pytanie, czy samo podjęcie odchudzania może doprowadzić do anoreksji na zasadzie uruchomienia kaskady niekorzystnych zdarzeń, w istocie swojej mających neurobiologiczne podłoże molekularne. Drugim, nie mniej ważnym pytaniem „zawsze obecnym na kartach tego artykułu”, jest pytanie: „Dlaczego na anoreksję cierpią prawie wyłącznie kobiety?”. Oprócz tych pytań „awangardowych”, odpowiedzi na które – w świetle tego, co powiedziano wcześniej – mogą być raczej tylko hipotetyczne, praca stara się odpowiedzieć także na dwa pytania zasadnicze: po pierwsze, czy rozpoznanie anoreksji wyklucza

zajście w ciążę, i urodzenie zdrowego dziecka, jak to sugeruje definicja Krassasa (2003), oraz – czy obowiązujące obecnie kryteria rozpoznawcze dla anoreksji, bulimii i innych rodzajów zaburzeń odżywiania się dobrze opisują te jednostki diagnostyczne?

Obowiązujące obecnie kryteria diagnostyczne zaburzeń jedzenia, w tym anoreksji i bulimii, są skodyfikowane w 10. wydaniu (Rewizja dziesiąta) Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10, 1998) i Klasyfikacji Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego DSM-IV-TR (DSM-IV-TR, 2008). W praktyce klinicznej obowiązują równocześnie obie klasyfikacje, bo choć teoretycznie Klasyfikacja DSM powinna obowiązywać tylko w Stanach Zjednoczonych, to z uwagi na znaczenie Stanów i ich ogromny rynek farmaceutyczny większość liczących się czasopism naukowych posługuje się wyłącznie klasyfikacją amerykańską. Stwarza to pewien chaos informacyjny, gdyż w niektórych punktach wyżej wymienione klasyfikacje się różnią. W szczególności Klasyfikacja ICD-10 wyróżnia 8 podtypów zaburzeń jedzenia (literalnie: zaburzeń odżywiania się), przy czym wyraźnie definiuje tylko dwa: anoreksję i bulimię. Klasyfikacja DSM-IV-TR wyróżnia tylko trzy podtypy zaburzeń jedzenia, ale również szczegółowo definiuje tylko anoreksję i bulimię; typ trzeci to typ pośredni, który zresztą ostatnio wzbudza coraz większe zainteresowanie i klinicystów i teoretyków\*.

Analiza porównawcza kryteriów diagnostycznych anoreksji i bulimii pozwala stwierdzić kilka faktów. Po pierwsze, kryteria anoreksji i bulimii w klasyfikacjach ICD-10 i DSM-IV-TR nie są identyczne, co świadczy o pewnej niepewności diagnostycznej dotyczącej, ogólnie rzecz biorąc, zaburzeń jedzenia (Bomba & Józefik, 2003, s. 11–16; Treasure i wsp., 2010; Dalle Grave, 2011); po drugie, jednym z bardzo istotnych kryteriów diagnostycznych anoreksji (w przeciwieństwie do bulimii !/!) są występujące w tej pierwszej zaburzenia hormonalne, które – zwłaszcza u kobiet – muszą w swojej konsekwencji prowadzić do bezpłodności. Ten aspekt anoreksji jest szczególnie silnie zaakcentowany w ICD-10. Po trzecie, różnice pomiędzy anoreksją i bulimią nie są tak wyraźne, jakby to mogło wynikać z kontrastu semantycznego wytworzonego przez ich nazwy (jadłowstręt vs. żarłoczność). W samej rzeczy, o czym będzie jeszcze mowa, często obserwuje się przejście anoreksji w bulimię, a także – bulimii w anoreksję (Södersten i wsp., 2006; Treasure i wsp., 2010; Dalle Grave, 2011). Ponadto, ani ICD-10, ani DSM-IV-TR, opisując charakterystyczne cechy anoreksji, nie wspominają o bardzo typowych dla tej choroby (Södersten i wsp., 2006; Casper i wsp., 2008), oczywiście w jej stadium początkowym (które jednak trwa miesiącami, a nawet latami) – zadziwiająco dobrego samopoczucia i niewymuszonej niczym, spontanicznej behawioralnej nadaktywności. Niektórzy autorzy, jak np. Casper i wsp. (2008), postulują, że ten ostatni fakt powinien bezapelacyjnie znaleźć swoje odbicie w kolejnych wydaniach klasyfikacji ICD i DSM.

\* Te szczegółowe kryteria diagnostyczne dla anoreksji i bulimii wg ICD-10 znajdzie czytelnik w publikacji pt.: „Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Badawcze kryteria diagnostyczne” (ICD-10, 1998), a analogiczne kryteria dla Klasyfikacji DSM-IV-TR – w publikacji pt.: „Kryteria diagnostyczne według DSM-IV-TR” (DSM-IV-TR, 2008).

## **Czynniki hormonalne zmieniające się – lub mogące mieć wpływ na objawy – w przebiegu anoreksji**

Chociaż obecność zaburzeń hormonalnych u osób cierpiących na anoreksję została zauważona bardzo dawno i obecnie znajduje nawet swoje odzwierciedlenie w klasyfikacjach (ICD-10, 1998; DSM-IV-TR, 2008), to brak jest – niestety – wyczerpującego opisu przebiegu i rozwoju w czasie tych zaburzeń. Przyczyny takiego stanu rzeczy są oczywiste. Po pierwsze, anoreksja rozwija się podstępnie (zaczyna się od epizodów odchudzania się, co – zwłaszcza u młodzieży żeńskiej – jest dość powszechne) i przez długie tygodnie, a nawet miesiące, nikt nie zwraca uwagi na nie rzucające się w oczy początki zaburzenia. Po drugie, co zostało już zasygnalizowane, osoby cierpiące na anoreksję nie są skłonne do współpracy, gdyż nie uważają się za chore (Bomba & Józefik, 2003, s. 103-111; Treasure i wsp., 2010). Ale najważniejszy powód to ten, że ilość czynników hormonalnych, które należałoby wziąć pod uwagę jest ogromna, a ich ilość oraz ilość różnych okoliczności, które przy okazji również wymagają rozważenia (np. wybiórcza szczelność bariery krew-mózg) – stale narasta.

Tu należy się dygresja: Klasyczny termin „hormon”, rozumiany jako: „związek chemiczny wytwarzany przez gruczoły zbudowane z komórek dokrewnych (bez przewodów wyprowadzających), przenoszony przez krew i wpływający na czynności innych narządów oraz tkanek” jest już właściwie nieaktualny (Konturek, 2007). Zastąpił go, zwłaszcza w kategoriach pojęciowych, bo wpisana już semantycznie w struktury języka nazwa „hormon” jest nadal używana – nowy termin: „humoralny przekaźnik chemiczny” (Konturek, 2007). Takim humoralnym przekaźnikiem chemicznym może być właściwie każda cząsteczka sygnałowa, o najrozmaitszej budowie chemicznej, a „gruczołem dokrewnym” – komórka każdej tkanki, czy narządu, byleby się tylko odpowiednio wyspecjalizowała. Trzeba tu dodać także, że w szerokiej kontekstowej definicji „humoralnego przekaźnika chemicznego”, która, ze względu na swoją obszerność, nie będzie tu cytowana, słowo „krew” zostało zastąpione „otaczającym środowiskiem”, które oznacza w tym przypadku zarówno krew, jak i inne płyny zewnątrzkomórkowe (Konturek, 2007).

W przypadku hormonów w rozumieniu klasycznym, zmiany, jakie obserwuje się w ich poziomach są raczej dobrze poznane, zwłaszcza na tym etapie, kiedy anoreksja (zespół objawów anoreksji) jest już w pełni rozwinięta oraz wtedy, kiedy pod wpływem leczenia ustępuje (wtedy poziomy hormonów zwykle wracają do normy). Jeśli zaś chodzi o czynniki hormonalne nowoodkryte, bardziej wpisujące się w pojęcie „humoralny przekaźnik chemiczny”, o którym była mowa powyżej, to ich znaczenie dla powstawania i rozwoju anoreksji jest dopiero bardzo intensywnie badane. Oczywiście, wyniki nowych badań i powstające na ich podstawie nowe koncepcje muszą być konfrontowane i scalane z wynikami i koncepcjami już w nauce ugruntowanymi, a to wymaga czasu, gdyż wszystkie nowe obserwacje muszą być potwierdzone, a nowe hipotezy – zweryfikowane.

Sensownego podziału tych wszystkich, szeroko, a nawet bardzo szeroko rozumianych czynników hormonalnych mogących mieć swój udział w etiopatogenezie anoreksji (ale także innych zaburzeń przyjmowania pokarmu, w tym patologicznej żarłoczności, której towarzyszy znaczna otyłość) dokonali ostatnio Rask-Andersen i wsp. (2010). Wyodrębnili oni 6 grup takich czynników. Do pierwszej z nich zaliczyli neuroprzekazniki operujące w układach, które mogą odgrywać rolę we wszystkich, bez wyjątku, zaburzeniach psychicznych, tj. substancje, takie jak np. serotonina, noradrenalina, kwas glutaminowy czy BDNF. Do drugiej – mózgowo i obwodowe czynniki biorące udział w regulacji przyjmowania pokarmu (np. leptyna, grelina, cholecystokinina, melanokortyna, neuropeptyd Y, MSH, AGRP). Do trzeciej – czynniki biorące, przede wszystkim, udział w procesach motywacyjnych (np. endogenne opioidy, endogenne kanabinoły, dopamina). Do czwartej – czynniki białkowe związane z metabolizmem energetycznym, takie jak UCP2 i UCP3. Do piątej – hormony klasyczne, a wśród nich – przede wszystkim – estrogeny. Do szóstej – czynniki immunologiczne.

Jak widać z powyższego czynników, które mogą być odpowiedzialne za powstawanie zaburzeń jedzenia jest bardzo wiele, a i tak wyliczenie to pokazuje tylko przysłowio-  
wy „czubek góry lodowej”, gdyż do każdego wyżej wymienionego czynnika (a niektóre zostały wymienione w liczbie mnogiej !/!) należy dodać odpowiednie enzymy rozkładające i syntetyzujące oraz receptory, których jest od kilku do kilkunastu dla każdego czynnika, a które – jak wiadomo – mogą ulegać różnym genetycznym i epigenetycznym modyfikacjom (Rask-Andersen i wsp., 2010; Champagne & Rissman, 2011).

W tym kontekście nasuwają się dwa pytania: (1) Który z wyżej wymienionych czynników jest zmieniony w przebiegu anoreksji? (2) Na jakie czynniki, rozumiane jako „czynniki sprawcze”, wskazują dotychczasowe wyniki badań genetycznych?

Jak już wspomniano, i na co wskazują przyjęte klasyfikacje (ICD-10, DSM-IV-TR), najwcześniej rozpoznanymi czynnikami hormonalnymi zmieniającymi się w przebiegu anoreksji były czynniki hormonalne uważane dzisiaj za klasyczne, tj. hormony przysadki, hormony jajnikowe, hormony tarczycy i hormony nadnerczy. Podręcznik endokrynologii Williamsa (wyd. pol. Williams, 1964; oryginalne – amerykańskie – 1962) zaleca różnicowanie anoreksji z niedoczynnością przysadki (w anoreksji – (1) większe wyniszczenie, niż w przypadku niedoczynności przysadki, (2) zachowane, w przeciwieństwie do niedoczynności przysadki, owłosienie łonowe i pod pachami, (3) wyższe, niż w niedoczynności przysadki, poziomy sterydów w moczu) oraz z chorobą Addisona (z uwagi na podobnie niskie ciśnienie tętnicze krwi). W ostatnim przypadku jako czynnik różnicujący jest wymieniony normalny lub nawet podwyższony poziom 17-ketogen-  
nych sterydów w moczu. Williams zwraca także uwagę na kolejność obserwowanych zmian. Otóż wg tego podręcznika, niedożywienie spowodowane anoreksją powoduje najpierw osłabienie funkcji wydzielniczej przedniej, tj. gruczołowej, części przysadki, co w pierwszej kolejności skutkuje obniżeniem się poziomów aktywności gruczołów

płciowych (jajników), następnie zaś tarczycy, a w najmniejszym stopniu nadnerczy. Jak wynika z treści innego fragmentu podręcznika Williamsa, nadnercza mogą być nawet w tych warunkach (stres !/!) chronicznie stymulowane, co prowadzi w rezultacie do ich przerostu, stwierdzanego później u zmarłych chorych (w czasie autopsji).

Współczesne prace nie wniosły nic specjalnie nowego do kompendium wiedzy na temat poziomów hormonów klasycznych w anoreksji (por. Krassas, 2003; Rigaund 2007). Rigaund w swojej przeglądowej pracy (Rigaud, 2007) stwierdza, że w osoczu osób cierpiących na anoreksję występują: niższe od normy poziomy hormonów osi przysadkowo-tarczycowej (TSH, T3, T4) i przysadkowo-jajnikowej (LH, FSH, estradiol, progesteron) oraz wyższe lub równe normie poziomy hormonów osi przysadkowo nadnerczowej (ACTH, kortyzol) i wyższy lub równy normie poziom hormonu wzrostu, a niższy od normy poziom somatomedyn. Dane te są zgodne z wynikami opracowań innych autorów (patrz np.: Józefik & Pilecki, 2005, s. 103–111). Istotnym novum jest podawanie w najnowszych pracach różnic dotyczących poziomów hormonów nieklasycznych (np. osoby cierpiące na anoreksję vs. osoby zdrowe), ale także szukanie powiązań funkcjonalnych pomiędzy poszczególnymi hormonami. Ponadto, najnowsze prace usilnie poszukują nieprawidłowości genetycznych (polimorfizm genów, zmiany epigenetyczne), które – poprzez wpływ na szybkość powstawania (enzymy syntetyzujące), rozkładu (enzymy degradujące) oraz, przede wszystkim, efekty końcowe (budowa odpowiednich receptorów) hormonów (i tych klasycznych i nieklasycznych) – mogą mieć wpływ na powstawanie i przebieg zespołu anoreksji. Autorzy tych nowszych prac starają się zrozumieć mechanizmy powstawania anoreksji, tworząc i badając jej modele zwierzęce (Casper i wsp., 2008; Adan & Kaye, 2011, s. 229–250) lub tworząc i badając odpowiednie modele cybernetyczne (Fricke i wsp., 2006).

Najnowszy przegląd zmian w zakresie poziomów hormonów nieklasycznych, jakie, wydaje się, mogłyby mieć swój istotny udział w etiopatogenezie anoreksji został opublikowany w tym roku w pracy zbiorowej zatytułowanej: „Behavioral Neurobiology of Eating Disorders” pod redakcją Adana i Kaye’na (Adan & Kaye, 2011, s. 189–208). Palmiero Monteleone, który jest autorem tego przeglądu (napisany przez niego rozdział w ww książki nosi tytuł: „New frontiers in endocrinology of eating disorders”) podzielił wszystkie badane do tej pory w klinice anoreksji czynniki kontrolujące apetyt (grupa druga wg wymienionej wcześniej klasyfikacji Raska-Andersena i wsp.) na cztery kategorie. Do pierwszej z nich zaliczył neuropeptydy, które nasilają głód i pobieranie pokarmu, do drugiej – neuropeptydy, które hamują głód i pobieranie pokarmu, do trzeciej – peptydy obwodowe (tj. produkowane i wydzielane na obwodzie, ale po przejściu bariery krew-mózg mogące działać również bardzo silnie ośrodkowo), które nasilają głód i pobieranie pokarmu, a do czwartej – peptydy obwodowe, które hamują głód i pobieranie pokarmu. Tabela zbiorcza, którą przedstawił odzwierciedla nie tylko stwierdzane odchylenia od poziomów normalnych, występujących w osoczu, ale także,

dla niektórych czynników, odchylenia od normy, jakie stwierdzano u pacjentek w płynie mózgowo-rdzeniowym. W ww tabeli do kategorii pierwszej (tj. neuropeptydów oreksogenicznych) zaliczono: neuropeptyd Y, AGRP, peptydy opiatowe ( $\beta$ -endorfiny, dynorfiny), galaninę i wazopresynę; do kategorii drugiej (tj. neuropeptydów anoreksogenicznych) –  $\alpha$ -MSH, CRH, TRH, neurotensynę, somatostatynę, oksytocynę i BDNF; do kategorii trzeciej (produkowanych na obwodzie peptydów oreksogenicznych) – (tylko !/) grelinę; do kategorii czwartej (produkowanych na obwodzie peptydów anoreksogenicznych) – leptynę, insulinę, cholecystokininę, peptyd YY, polipeptyd trzustkowy, gastrynę, rezystynę i adiponektynę.

Zgodnie z tą tabelą, w ostrej fazie anoreksji (znaczna niedowaga) podwyższa się w płynie mózgowo-rdzeniowym poziom neuropeptydu Y (normalizuje się on lub pozostaje podwyższony po osiągnięciu prawidłowej wagi ciała) i poziom CRH (pozostaje podwyższony po osiągnięciu prawidłowej wagi ciała), pozostają bez zmian (choć obserwowano także ich obniżenie lub podwyższenie) poziomy  $\beta$ -endorfin, dynorfin, galaniny, wazopresyny i cholecystokininy, oraz obniżają się poziomy TRH (pozostaje nadal obniżony po dojściu do prawidłowej wagi ciała), somatostatyny (brak danych co do jego zachowania po dojściu do prawidłowej wagi) i leptyny (po dojściu do prawidłowej wagi następuje normalizacja). Poziomy innych, nie wymienionych w ostatnim zdaniu substancji, nie były oznaczane w płynie mózgowo-rdzeniowym (brak takich danych w chwili sporządzania omawianego zestawienia).

Jeżeli chodzi o stężenia wyżej rozpatrywanych czynników w osoczu, to w przebiegu ostrej anoreksji podwyższają się poziomy greliny (następuje normalizacja przy podwyższeniu wagi ciała do wagi należytnej), AGRP, somatostatyny i BDNF (dla tych ostatnich trzech substancji brak danych z okresu normalizacji wagi ciała), a ulega obniżeniu poziom leptyny, który zresztą normalizuje się w pełni po powrocie do prawidłowej wagi ciała. Poziomy innych rozpatrywanych tu substancji albo nie zmieniają się, albo uzyskiwane dane były w ich przypadku niejednoznaczne. W pewnym sensie dwuznaczne jest również „zachowanie się” poziomu BDNF, bo choć podwyższony w osoczu (jak już zakomunikowano to wcześniej) – jest obniżony w surowicy (cytowana praca nie interpretuje tej sprzeczności). Oksytocyna najprawdopodobniej nigdy nie była oznaczana w osoczu w kontekście anoreksji, stąd dane na ten temat nie zostały zamieszczone w przywoływanej tu tabeli.

W kontekście przedstawionych powyżej wyników na podkreślenie zasługują dwa fakty. Po pierwsze, lista tych wyników, mimo że bardzo długa, jest niekompletna. Nie obejmuje ona np. obestatyny, która jest bliźniaczym peptydem w stosunku do greliny, ale wywierającym odmienny skutek, oraz endokannabinoidów i oreksyn/hipokretyn; wszystkie one zostały zbyt słabo zbadane w klinice anoreksji (Adan & Kaye, 2011, s. 189-208). Po drugie, trudno jest dokonać podziału wszystkich czynników, które należy rozpatrywać w aspekcie etiopatogenezy anoreksji, tak, aby ten podział był rozłączny. Warto bowiem zauważyć, że np. CRH i TRH, które formalnie są hormonami, odpowiednio,

osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej i osi podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowej, mogą być również postrzegane jako czynniki kontrolujące apetyt i pobieranie pokarmu. Nakładanie się na siebie „kompetencji” różnych cząstek sygnałowych jest zresztą w neurobiologii raczej uświęconą regułą, niż wyjątkiem. Stąd nie dziwi (ale może inspiracyjnie zastanawiać), że CRH, wazopresyna, neuropeptyd Y, cholecystokinina, które w jednych pracach (np. Adan & Kaye, 2011, s. 189-208) są rozpatrywane jako czynniki kontrolujące apetyt, w innych (patrz np. Jaeschke i wsp., 2011) są postrzegane jako czynniki odpowiedzialne za powstawanie zjawiska lęku. Godnym zastanowienia jest natomiast fakt, że anoreksja i zaburzenia lękowe bardzo często współlistnieją, a co ważniejsze, zaburzenia lękowe niejednokrotnie wyprzedzają pojawienie się anoreksji (Dalle Grave, 2011).

Wielość czynników, które zmieniają się w przebiegu anoreksji i ogromna trudność z określeniem kolejności przebiegu tych zmian skłoniły badaczy do poszukiwania czynników najistotniejszych na drodze asocjacyjnych badań genetycznych (Rask-Andersen i wsp., 2010), od dawna bowiem wiadomo, że anoreksja jest chorobą w dużej mierze dziedziczną (Rask-Andersen i wsp., 2010; Treasure i wsp., 2010; Adan & Kaye, 2011; Dalle Grave, 2011). Zestawienia i omówienia wyników takich badań dokonali ostatnio Rask-Andersen i wsp. (2010). Jak wynika z ich analizy, tylko 5 ludzkich genów wykazuje silną asocjację z anoreksją. Są to geny kodujące: (1) BDNF oraz (2) SK3 (białko aktywowanego przez wapń kanału potasowego związanego z kompleksem receptora NMDA), które są uważane za czynniki związane z regulacją nastroju, (3) COMT (enzym rozkładający katecholaminy w szczelinie synaptycznej) oraz (4) receptor opiatowy delta, które są związane z układem nagrody, i (5) AGRP, które to białko, jako jedyne w tym zestawie, jest uważane za czynnik odpowiedzialny za regulację zachowań apetytywnych mających istotne znaczenie dla ilości przyjmowanego pokarmu. Należy jednak podkreślić, że 17 innych genów, między innymi geny kodujące różne podtypy receptorów serotoninowych i dopaminowych, także wykazuje dość silny związek z anoreksją, a wiele potencjalnie bardzo ważnych genów (np. kodujących CRH, oreksyny/hipokretyny, adipokonektynę i galaninę; pełna ich lista zawiera 37 pozycji) w ogóle nie było pod tym aspektem badanych (Rask-Andersen i wsp., 2010). Reasumując jeżeli chodzi o badania genetyczne nad anoreksją, to jesteśmy – mimo wielu niewątpliwych osiągnięć – bardziej na początku drogi, niż przy jej końcu.

## **Próba wyjaśnienia zjawiska anoreksji na podstawie wiedzy dotyczącej regulacji hormonalnej**

Aby podjąć próbę wyjaśnienia zjawiska anoreksji, a zwłaszcza wyjaśnienia, dlaczego u kobiet występuje ona znacznie częściej i ma zdecydowanie cięższy przebieg, należy przypomnieć kilka faktów. Po pierwsze, początki anoreksji pojawiają się zwykle u osób młodych, będących w wieku 10–24 lat, typowo w okresie pokwitania. W tym okresie

życia występuje gwałtowny wzrost stężenia we krwi hormonów płciowych, u kobiet – estrogenów, u mężczyzn – androgenów. Ten fakt musi mieć bardzo istotne znaczenie dla regulacji przyjmowania pokarmów, gdyż androgeny i estrogeny działają w tym aspekcie przeciwstawnie. Bardzo liczne badania wykazały, że zarówno u zwierząt laboratoryjnych, jak i u ludzi androgeny nasilają przyjmowanie pokarmów, podczas gdy estrogeny zmniejszają apetyt i hamują przyjmowanie pokarmów (Asarian & Geary, 2006; Södersten i wsp., 2006). Logiczne jest zatem, że dorastającym chłopcom znacznie trudniej jest podjąć głodówkę niż dorastającym dziewczętom (Södersten i wsp., 2006).

Drugi fakt wymagający przypomnienia, ale także zaakceptowania, to fakt, że podjęcie głodówki ma (może mieć) działanie nagradzające, a przede wszystkim aktywizujące (Södersten i wsp., 2006; Casper i wsp., 2008). I znów z punktu widzenia logiki wydaje się to oczywiste. Trudno sobie wyobrazić polującego z sukcesem tygrysa, który jest senny i depresyjny. Brak pokarmu musi aktywizować, gdyż inaczej osobnik nie przeżyje, a zatem musi istnieć mechanizm neurobiologiczny, który tą aktywizację warunkuje. Obecnie jesteśmy już na progu zrozumienia wszystkich neurobiologicznych mechanizmów, które regulują bardzo silnie powiązane ze sobą systemy, tj. system regulacji snu i czuwania, system regulujący przyjmowanie pokarmu i system układu nagrody. Jak się okazuje, głównymi aktorami na tej scenie są – obok innych – hipokretyny/oreksyny, grelina i leptyna (Ganjavi & Shapiro, 2007). Literatura na ten temat jest ogromna i tylko ze względu na ograniczenia formalne dotyczące tego rozdziału, który nie może być nadmiernie rozbudowany – nie będzie tutaj szerzej cytowana. Według najogólniejszego schematu, podnoszący się w czasie podjętej głodówki poziom produkowanej przez żołądek greliny stymuluje ośrodkowe neurony hipokretyno/oreksynowe, które wydzielając swoje neuromediatory (hipokretyno/oreksyna A i B) aktywują odpowiednie systemy odpowiedzialne za motywację, stan organizmu (czuwanie, odpowiednie do wyzwań podniesienie nastroju) i pobieranie pokarmu (Ganjavi & Shapiro, 2007). Leptyna, która głównie jest produkowana w tkance tłuszczowej, i której poziom rośnie „w miarę jedzenia”, a spada „w miarę głodzenia”, działa na pobieranie pokarmu przeciwstawnie do greliny, stąd Konturek i wsp. (2004) mówią nawet o „tangu grelinowo-leptynowym”. Ten najogólniej zarysowany tu schemat znajduje szerokie potwierdzenie eksperymentalne, zarówno w zwierzęcych modelach depresji, gdzie – jak wykazano na myszach – głodówka (60% dziennego zapotrzebowania pokarmu przez 10 dni) wywiera działanie przeciwdepresyjne, a efekt ten jest związany z aktywacją układu hipokretynowo/oreksynowego (Lutter i wsp., 2008), jak i w zwierzęcych modelach anoreksji (Casper i wsp. 2008; Adan & Kaye, 2011, s. 229–250).

Zwierzęce modele anoreksji są tu dowodem najbardziej interesującym. Dowodzą one bowiem, że restrykcje pokarmowe mogą prowadzić do zachowań „maniakalnych” (mania jest rozumiana w psychiatrii jako odwrotność depresji), które z punktu widzenia przetrwania, zwłaszcza w danej konkretnej sytuacji, mogą być całkowicie dezadaptacyjne. Otóż szczury mające dostęp do obracającego się koła, w którym mogą biegać (ang. *running wheel*), jeżeli



ograniczy im się dostęp do pokarmu do 1–2 godz. dziennie, zwiększają swoją aktywność w tym kole (potrafią przebiec 10 km/dobę), doprowadzając do kompletnego wyniszczenia organizmu, i w efekcie padają z wyniszczenia i wyczerpania; w takim samym reżimie dietetycznym szczury nie mając dostępu do koła przeżywają i mają się dobrze (Casper i wsp. 2008; Adan & Kaye, 2011, s. 229–250). W przypadku kobiet „nagradzające” efekty głodówki mogą w istotny sposób równoważyć indukowane przez inne mechanizmy neurobiologiczne – stany lękowo-depresyjne, które, jak skądinąd wiadomo, są u płci żeńskiej, a zwłaszcza u osób, które później chorują na anoreksję (Dalle Grave, 2011), bardzo częste. Jednak także u płci męskiej te „nagradzające” efekty głodówki mogą utrwalac patologiczne zachowanie, jakim jest, jak to dzisiaj bezwzględnie uważamy, ustawiczne głodzenie się. Dowodem na to są między innymi żywoty świętych (Bomba & Józefik, 2003, s. 11–16).

Kolejnym faktem, który powinien mieć znaczenie dla różnego – w najszerszym tego słowa znaczeniu – obrazu anoreksji u kobiet w porównaniu z analogicznym obrazem u mężczyzn, jest potwierdzona wieloma obserwacjami ochronna rola estrogenów w stosunku do zagrażających psychoz (Chattopadhyay, 2003). W tej sytuacji obniżający się poziom estrogenów, wywołany utrzymującym się niedoborem pokarmowym, a taki stan rzeczy ma miejsce w anoreksji (Williams, 1964; Rigaud, 2007; Chui i wsp. 2008), może sprzyjać rozwijaniu się myślenia, które – zwłaszcza w warstwie dotyczącej sylwetki ciała – przez wielu klinicystów jest odbierane jako dziwaczne, quasi-psychotyczne (Józefik & Pilecki, 2005, s. 87–91). Współcześnie uzyskane wyniki badań korelujących poziom funkcjonowania kognitywnego, masę ciała, stan tkanki mózgowej oraz stan hormonalny u kobiet cierpiących na anoreksję są absolutnie zgodne z powyższą sugestią (Chui i wsp., 2008). Zwolennikami koncepcji, że wyniszczenie organizmu spowodowane przedłużającą się głodówką jest powodem typowej dla anoreksji psychopatologii, a nie odwrotnie, są przede wszystkim Södersten i wsp. (2006).

Inne fakty mogą tu mieć znaczenie bardziej hipotetyczne, np. jest ogólnie wiadomo, że rozmieszczenie tkanki tłuszczowej w ciele kobiety jest inne niż w ciele mężczyzny. Może to, teoretycznie, mieć znaczenie w okresach utraty wagi ciała i przybierania na wadze, jakie mają miejsce w przebiegu, odpowiednio, powstawania i leczenia anoreksji. Mogłoby się bowiem okazać, że produkowana w tkance tłuszczowej leptyna, która jest niezwykle istotnym elementem systemu sprzężeń zwrotnych regulujących przyjmowanie pokarmu (Konturek i wsp., 2004; Fricke i wsp., 2006), jest we wspomnianych wyżej warunkach inaczej wydzielana u mężczyzn niż u kobiet, a to inne wydzielanie ma istotny wpływ na z jednej strony zapadalność, a z drugiej – na sukces terapeutyczny (z samowyleczeniem włącznie) w przypadku tej choroby. Sprawa pozostaje otwarta, bo zaburzenia tkankowej kompozycji ciała, jaka ma miejsce w anoreksji, zostały do tej pory bardzo słabo przebadane (Rabe-Jabłońska, 2006, s. 87–106), ale jest niezwykle interesująca, bo leptyna pojawiająca się w krążeniu u osób leczonych z powodu anoreksji (często przy zastosowaniu żywienia pozajelitowego i/

lub odpowiednio tuczającej diety) może być uważana za „naturalnego wroga” zespołu leczącego.

Osobom obeznanym z trudem leczenia anoreksji rysujący się tu schemat jej etiopatogenezy może się wydać zbyt prosty, żeby mógł być prawdziwy, a ponadto eliminujący istotne czynniki sprawcze o charakterze społecznym, które – oczywiście zależy to od punktu widzenia oceniającego – są decydujące dla podjęcia decyzji o drastycznym ograniczeniu jedzenia u przyszłej osoby chorej na anoreksję. Okazuje się jednak, że tzw. czynnik społeczny (zaniedbywanie, molestowanie seksualne, nieodpowiednie traktowanie, itp.), bardzo wysoko podnoszony przez niektórych badaczy, również znajduje, czy może znajduje, swoje odbicie w neurobiologii i – co najciekawsze – najbardziej się uwidacznia w aktywności genu kodującego BDNF (Roth & Sweatt, 2011), który to gen okazał się być najbardziej związany z anoreksją w cytowanych wcześniej asocjacyjnych badaniach genetycznych (Rask-Andersen i wsp., 2010).

Musimy zdać sobie tu sprawę z kilku innych komplikujących okoliczności. Otóż, po pierwsze dewastacja organizmu, a zwłaszcza mózgu, spowodowana głodówką „nakłada się” na wcześniejsze neurobiologiczne uwarunkowania prowadząc do zjawiska „błędnego koła” (O'Brien & Vincent, 2003), a po drugie w wyniszczonym już głodówką organizmie uruchamiają się mechanizmy znane nam (ciągle niestety w ograniczony sposób) z obserwacji klinicznej kacheksji (DeBoer, 2011). Jednym z nich może być produkcja przeciwciał przeciw własnym hormonom regulującym przyjmowanie pokarmu, która może mieć związek ze zmieniającą się w czasie głodówki florą jelitową (Fetissov i wsp., 2008). Uwzględniając powyższe, trudno się dziwić, że przy leczeniu anoreksji napotykamy zazwyczaj na bardzo duże, ponadprzeciętne trudności, a sytuacja kłęski terapeutycznej nie należy tu do rzadkości.

Na szczęście takie kłęski terapeutyczne dotyczą zwykle osób najczęściej chorych, a te mieszczą się obecnie w 10–20% ogółu osób cierpiących z powodu zaburzeń jedzenia (Delle Grave, 2011). Jak powiedziano to wcześniej, szeroko zakrojone badania epidemiologiczne – przeprowadzone w Unii Europejskiej – wykazały, że w ogólnej populacji osób z objawami anoreksji są też takie, które nie wymagają specjalistycznego leczenia (Preti i wsp., 2009).

### **Czy kryterium utraty miesiączek i/lub zaburzeń hormonalnych na osi przysadka – gonady istotnie odróżnia anoreksję od innych zaburzeń jedzenia, zwłaszcza od bulimii?**

W świetle opinii wyrażonych w najnowszym światowym piśmiennictwie na temat zaburzeń jedzenia i przedstawianych tam argumentów, takie kryterium zaburzeń hormonalnych, jakie według obowiązujących obecnie klasyfikacji różnicuje anoreksję od

bulimii (i od innych rodzajów zaburzeń jedzenia/odżywiania się) nie zostało dobrane właściwie i będzie musiało ulec zmianie (Dalle Grave, 2011). Dowodów podtrzymujących tą tezę dostarczają zarówno obserwacje ginekologiczno-położnicze (Edelstein, 2007), jak i bardzo liczne obserwacje eksperymentalne (Patrick, 2002; Resch i wsp., 2004; Södersten i wsp., 2006). Wszystkie one skłaniają grupę badaczy szwedzkich ze sławnego Instytutu Karola (*Karolinska Institutet*) do przyjęcia założenia, że anoreksja i bulimia są w swojej istocie tylko inaczej manifestującymi się klinicznie fazami tego samego zaburzenia, dla którego podstawowym czynnikiem sprawczym jest wdrożenie restrykcyjnego sposobu jedzenia (Södersten i wsp., 2006). Zarówno kobiety cierpiące na anoreksję, jak i kobiety cierpiące na bulimię mogą zachodzić w ciążę i rodzić zdrowe dzieci, chociaż generalnie zarówno jedne, jak i drugie – o ile w ogóle uda im się zająć w ciążę, co przy wszystkich rodzajach zaburzeń jedzenia jest bardzo problematyczne z uwagi na brak miesiączek lub nieregularne miesiączkowanie (to ostatnie jest bardziej typowe dla bulimii) – mogą mieć zdecydowanie częściej, niż ma to miejsce w populacji ogólnej, kłopoty z donoszeniem ciąży, urodzeniem dziecka o właściwej wadze i odpowiednim wskaźniku Skali Apgar oraz kłopoty okołoporodowe, w tym konieczność rozwiązania porodu tzw. cięciem cesarskim (Edelstein, 2007). Sytuacja ta nie dziwi, jeśli weźmie się pod uwagę wszystkie wywołane zaburzeniami jedzenia niedobory pokarmowe (Patrick, 2002), a także spowodowane nimi zaburzenia hormonalne (Patrick, 2002; Resch i wsp. 2004). Wyniki badań eksperymentalnych nie potwierdzają istnienia istotnych jakościowych różnic w zakresie funkcjonowania osi przysadkowo-gonadalnej, przysadkowo-nadnerczowej lub przysadkowo-tarczycowej pomiędzy obu rozpatrywanymi tu grupami, tj. różnic takich, które w sposób pewny pozwalałyby na zdiagnozowanie i przewidzenie przebiegu w czasie interesujących nas zaburzeń chorobowych (Patrick, 2002; Resch i wsp., 2004; Södersten i wsp., 2006). Obecnie większość badaczy zaczyna zdawać sobie sprawę z tego, że anoreksja może wielokrotnie w swoim przebiegu przechodzić w bulimię i *vice versa* (Dalle Grave, 2011). Czynniki, czy splot czynników, który powoduje, że dany typ zaburzenia jedzenia utrzymuje się niekiedy przez całe życie danej pacjentki (danego pacjenta) pozostaje do ustalenia.

## Podsumowanie

Chociaż etiopatogeneza anoreksji nadal pozostaje niejasna, kilka dostrzeżonych w badaniach faktów wydaje się układać w logiczną całość. (1) Anoreksja powstaje u osób do niej predysponowanych, ze zmienionymi genetycznie lub epigenetycznie charakterystykami niektórych cząstek sygnałowych. (2) Warunkiem powstania anoreksji jest podjęcie decyzji o drastycznym ograniczaniu jedzenia, które to ograniczenie poprzez swój aspekt – w tej specyficznej sytuacji – aktywizujący i nagradzający

przyczynia się do dalszego rozwoju zaburzenia. (3) Szkody wywołane niedoborami pokarmowymi nakładają się na wcześniejsze predyspozycje na zasadzie „błędnego koła”, powodując w konsekwencji utrwalenie się psychopatologicznego obrazu rozpatrywanego tu zespołu. (4) W zaawansowanej postaci (bardzo znaczna niedowaga) anoreksja staje się podobna do kacheksji, która – jak wiadomo – jest bardzo trudna do odwrócenia. (5) Kobiety, z uwagi na produkowane przez ich organizmy estrogeny, są szczególnie podatne na wystąpienie anoreksji, po pierwsze dlatego, że łatwiej im podjąć głódówkę niż mężczyznom, a po drugie dlatego, że spadek poziomu estrogenów wywołany podjętą głódówką przyczynia się do rozwijania się odpowiedniej psychopatologii. W tym miejscu warto też przypomnieć niedawno stwierdzony fakt, że stres przeżyty we wczesnym okresie życia nasila „psychopatologię” w zwierzęcym modelu anoreksji i że to nasilenie jest znacznie mniejsze u samców niż u samic (Hancock & Grant, 2009). Ta ostatnia obserwacja wymaga jednak potwierdzenia.

W świetle najnowszych doniesień literaturowych anoreksja i bulimia, jak i inne rodzaje zaburzeń jedzenia, nie są w obecnie obowiązujących klasyfikacjach dobrze zdefiniowanymi jednostkami diagnostycznymi. Kryterium utraty miesiączek i zaburzeń w zakresie hormonów osi przysadkowo-gonadowej, jakie – z definicji – ma istotnie różnicować anoreksję od bulimii, ale także od innych wyodrębnionych rodzajów zaburzeń jedzenia, jest niewłaściwe, nieostre i musi być zastąpione innym kryterium lub innymi kryteriami. Być może takie ostateczne kryteria podziału tych zaburzeń uzyskamy już wkrótce, gdy jeszcze lepiej poznamy neurobiologiczne mechanizmy i sygnalizacyjne substancje sterujące zachowaniami apetytywnymi.

## Literatura

1. Adan R.A.H. & Kaye W.H. (red.) (2011). *Behavioral neurobiology of eating disorders*. Berlin – Haidelberg: Springer-Verlag.
2. Asarian L. & Geary N. (2006). Modulation of appetite by gonadal steroid hormones. *Phil Trans R Soc B*, 361, 1251–1263.
3. Bomba J. & Józefik B. (red.) (2003). *Leczenie anoreksji i bulimii psychicznej: co, kiedy, komu*. Kraków: Komitet Redakcyjno-Wydawniczy Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego.
4. Casper R.C., Sullivan E.L., Tecott L. (2008). Relevance of animal models to human eating disorders. *Psychopharmacology (Berl)*, 199, 313–329.
5. Champagne F.A. & Rissman E.F. (2011). Behavioral epigenetics: A new frontier in the study of hormones and behavior. *Horm Behav*, 59, 277–278.
6. Chattopadhyay S. (2003). Is oestrogen a “biological neuroleptic”? *Indian J Psychiatry*, 45, 205–207.

7. Chui H.T., Christensen B.K., Zipursky R.B., Richards B.A., Hanratty M.K., Kabani N.J., Mikulis D.J., Katzman D.K. (2008). Cognitive function and brain structure in females with a history of adolescent-onset anorexia nervosa. *Pediatrics*, 122, e426–e437.
8. Dalle Grave R. (2011). Eating disorders: progress and challenges. *Eur J Intern Med*, 22, 153–160.
9. DeBoer M.D. (2011). What can anorexia nervosa teach us about appetite regulation? *Nutrition*, 27, 405–406.
10. DSM-IV-TR (2008). *Kryteria diagnostyczne według DSM-IV-TR*. Wrocław: Elsevier Urban & Partner.
11. Edelman C.K. (2007). Eating disorders and pregnancy. An overview. *Women's Health in Primary Care*, 10 (1), 32–44.
12. Fetissov S.O., Sinno M.H., Coëffier M., Bole-Feysot C., Ducrotté P., Hökfelt T., Déchelette P. (2008). Autoantibodies against appetite-regulating peptide hormones and neuropeptides: Putative modulation by gut microflora. *Nutrition*, 24, 348–359.
13. Fricke O., Lehmkuhl G., Pfaff D.W. (2006). Cybernetic principles in the systematic concept of hypothalamic feeding control. *Eur J Endocrinol*, 154, 167–173.
14. Ganjavi H. & Shapiro C.M. (2007). Hypocretin/orexin: a molecular link between sleep, energy regulation, and pleasure. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 19, 413–419.
15. Hancock S. & Grant V. (2009). Early maternal separation increases symptoms of activity-based anorexia in male and female rats. *J Exp Psychol Anim Behav Process*, 35, 394–406.
16. ICD-10 (1998). *ICD-10. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Badawcze kryteria diagnostyczne*. Kraków – Warszawa: Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius”, Instytut Psychiatrii i Neurologii.
17. Jaeschke R., Siwek M., Grabski B., Dudek D. (2011). *Lęk w zaburzeniach psychicznych*. Kraków: Komitet Redakcyjno-Wydawniczy Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego.
18. Janas-Kozik M. & Krupka-Matuszczyk I. (2004). Rola oreksyn w regulacji łaknienia. *Psychiatr Pol*, 38, 95–104.
19. Józefik B. & Pilecki M. (red.) (2005). *Leczenie anoreksji i bulimii psychicznej: podejścia, metody, techniki*. Kraków: Komitet Redakcyjno-Wydawniczy Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego.
20. Konturek S.J., Konturek J.W., Pawlik T., Brzozowki T. (2004). Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *J Physiol Pharmacol*, 55, 137–154.
21. Konturek S. (2007). Wyzdzielanie wewnętrzne. W: Traczyk W.Z., Trzebski A. (red.), *Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej* (wyd. III, 331–394). Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL.
22. Krassas G.E. (2003). Endocrine abnormalities in Anorexia Nervosa. *Pediatr Endocrinol Rev*, 1, 46–54.

23. Lutter M., Krishnan V., Russo S.J., Jung S., McClung C.A., Nestler E.J. (2008). Orexin signaling mediates the antidepressant-like effect of calorie restriction. *J Neurosci*, 28, 3071–3075.
24. O'Brien K.M. & Vincent N.K. (2003). Psychiatric comorbidity in anorexia and bulimia nervosa: nature, prevalence, and causal relationships. *Clin Psychol Rev*, 23, 57–74.
25. Pałasz A. (2004). Zaburzenia czynnościowe podwzgórza u chorych na jadłowstręt psychiczny. *Psychiatr Pol*, 38, 1001–1009.
26. Patrick L. (2002). Eating disorders: a review of the literature with emphasis on medical complications and clinical nutrition. *Altern Med Rev*, 7, 184–202.
27. Preti A., de Girolamo G., Vilagut G., Alonso J., de Graaf R., Bruffaerts R., Demyttenaere K., Pinto-Meza A., Haro J.M., Morosini P., The ESEMeD-WMH Investigators (2009). The epidemiology of eating disorders in six European countries: results of the ESEMeD-WMH project. *J Psychiatr Res*, 43, 1125–1132.
28. Rabe-Jabłońska J. (red.) (2006). *Powikłania somatyczne jadłowstrętu psychicznego*. Kraków: Komitet Redakcyjno-Wydawniczy Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego.
29. Rask-Andersen M., Olszewski P.K., Levine A.S., Schiöth H.B. (2010). Molecular mechanisms underlying anorexia nervosa: Focus on human gene association studies and systems controlling food intake. *Brain Res Rev*, 62, 147–164.
30. Resch M., Szendei G., Haász P. (2004). Bulimia from a gynecological view: hormonal changes. *J Obst Gynaecol*, 24, 907–910.
31. Rigaud D. (2007). Composantes neurosensorielles et hormonales dans l'anorexie mentale (Neurosensorial and hormonal factors in anorexia nervosa). *Nutrition clinique et métabolisme*, 21, 143–150.
32. Roth T.L. & Sweatt J.D. (2011). Epigenetic marking of the BDNF gene by early-life adverse experiences. *Horm Behav*, 59, 315–320.
33. Södersten P., Bergh C., Zandian M. (2006). Understanding eating disorders. *Horm Behav*, 50, 572–578.
34. Treasure J., Claudino A.M., Zucker N. (2010). Eating disorders. *Lancet*, 375, 583–593.
35. Williams R.H. (red.) (1964). *Endokrynologia*. Warszawa: Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich (wyd. oryginalne: *Textbook of Endocrinology (Third Edition)*, W. B. Saunders Company, Philadelphia and London, 1962).
36. Zerbe K.J. (2003). Zaburzenia odżywiania się w wieku średnim i podeszłym: niedoceniany problem. *Psychiatria po Dyplomie*, 1, 58–60.

# *Atrakcyjność i preferencje kobiet w zależności od fazy cyklu menstruacyjnego*

**Bogusław Pawłowski<sup>1\*</sup>**

## **Streszczenie**

Fluktuacje zmian poziomu hormonów płciowych u kobiet w cyklu menstruacyjnym mają wpływ nie tylko na fizjologiczne aspekty reprodukcji kobiety. Badania wskazują, że w cyklu zmienia się także poziom atrakcyjności fizycznej kobiet oraz ich preferencje w stosunku do różnych cech u potencjalnego partnera. W płodnej fazie cyklu kobiety z reguły postrzegane są jako bardziej atrakcyjne i to zarówno pod względem cech morfologicznych, wokalnych, jak i i zapachowych. Taka zmiana w cyklu świadczy o tym, że płodna faza nie jest całkowicie ukryta. Poprzez wzrost atrakcyjności w tej fazie kobiety mogą zwiększać szanse na kontakt seksualny z partnerami o wyższej kondycji biologicznej. W płodnej fazie, kobiety też silniej preferują zmaskulinizowanych, dominujących i chętniej podejmujących ryzyko mężczyzn. Ponieważ maskulinizacja wymaga wysokich poziomów męskich hormonów płciowych, które są immunosupresantami, uważa się, że maskulinizacja świadczy o dobrych genach. Hipoteza dualistycznej strategii wyjaśnia cykliczne fluktuacje preferencji kobiet, skłonnością do pozyskiwania dobrych genów dla potomstwa, gdy istnieje duża szansa na zapłodnienie. Taka zmiana preferencji dotyczy głównie wyboru partnera krótkoterminowego, który nie zapewnia przyszłych inwestycji rodzicielskich. Przy wyborze partnera długoterminowego, kobiety preferują mężczyzn o niższym poziomie maskulinizacji i względem nich nie wykazują zmian preferencji w cyklu menstruacyjnym.

Zmiany atrakcyjności i preferencji kobiet w cyklu mają jednak charakter stosunkowo subtelny i nie zawsze są wykrywane. Co więcej, badania przeprowadzono właściwie tylko w społeczeństwach zachodnich, a efekt zróżnicowanych preferencji kobiet w cyklu menstruacyjnym obserwowano głównie przy wyborze partnera do związku krótkoterminowego. Wszystkie te ograniczenia nakazują ostrożność w interpretowaniu uzyskanych wyników, a tym bardziej w wyciąganiu daleko idących wniosków ewolucyjnych.

*Słowa kluczowe: hormony płciowe, faza płodna, twarz, budowa ciała, zapach, głos*

## *Attractiveness and women's preferences in dependence of the phase of menstrual cycle*

### **Abstract**

Differences in sex hormones levels in menstrual cycle influence not only physiological aspects of human female reproduction but studies also indicate, that both attractiveness and woman's preferences for different male traits change in a menstrual cycle. In the fertile phase women are perceived as more attractive in respect to their visual, olfactory and vocal traits. This means that ovulation is not concealed and that through higher attractiveness in the fertile phase women may increase the chance for sexual relationship with partners of higher genetic quality.

<sup>1</sup> 1 – Katedra Antropologii, Uniwersytet Wrocławski.

When being in fertile phase women tend to prefer masculinized, dominating and prone to take risk men. Since masculinization is a sexual ornament that requires relatively high level of androgens which are immunosuppressive, masculinization might signal good genes.

Dual sexuality strategy hypothesis explains cyclic changes in women's preferences by hunting for good genes in the fertile part of the menstrual cycle. When women are in non-fertile phase or when they express their interest in long-term partner they prefer men with lower masculinization of face and body. Such men are more faithful, warm and willing to invest paternally.

Changes of attractiveness and women's preferences in dependence on the phase of menstrual cycle are rather subtle and not always detected. Furthermore, studies on women's preference changes were conducted only in western societies, and the effect was observable mainly when women were expected to choose a short-term partner. Therefore one should be very careful when drawing far going evolutionary conclusions on the basis of the obtained results.

*Key words: sex hormones, fertile phase, face, body morphology, scent, voice*

## Wprowadzenie

Podobnie jak u innych zwierząt, dobór płciowy u człowieka, związany jest zarówno z rywalizacją w obrębie płci (dobór wewnątrzpłciowy), jak i z wyborem partnera (dobór międzypłciowy). Pierwszy dotyczy cech, które wpływają na szansę zwycięstwa w rywalizacji z innymi osobnikami tej samej płci. U gatunków, w których samice ponoszą dużo większe koszty reprodukcyjne (np. ciąża, laktacja, opieka nad potomstwem) niż samce, ta rywalizacja jest z reguły znacznie intensywniejsza między samcami. Drugi typ doboru płciowego związany jest natomiast z atrakcyjnością i preferencjami płci przeciwnej. Cechy postrzegane jako atrakcyjne są istotnym czynnikiem wpływającym na wybór partnera seksualnego. Badania wskazują, że atrakcyjność fizyczna kobiety ma większe znaczenie dla mężczyzn niż atrakcyjność fizyczna mężczyzn dla kobiet (Buss, 1989). Cechy kobiece postrzegane przez mężczyzn jako atrakcyjne związane są najczęściej dodatnio z dwoma aspektami reprodukcyjnymi. Po pierwsze jest to potencjał reprodukcyjny kobiety, który w reprodukcyjnym okresie życia kobiety jest ujemnie skorelowany z jej wiekiem, a po drugie, stan płodności kobiety w danym momencie.

Biologicznymi wskaźnikami wieku kobiety mogą być zarówno te cechy morfologiczne, które zmieniają się z wiekiem (np. względna masa ciała, struktura skóry, przebarwienia skóry), jak i zapach, czy zachowania. W zasadzie uniwersalną cechą morfologiczną kobiety, która jest istotnym kryterium jej atrakcyjności jest związany z rozkładem tkanki tłuszczowej, kształt ciała, który wyrazić można wartością wskaźnika taliowo-biodrowego (WHR). Wskaźnik ten informuje również o tym, czy kobieta jest już w okresie rozrodczym (przed okresem dojrzewania nie jest on płciowo dymorficzny), czy kobieta jest w ciąży oraz zważywszy na jego wzrost z wiekiem (szczególnie u wieloródek) może sygnalizować wiek.



Wyniki badań w istocie wskazują, że atrakcyjność fizyczna kobiety jest dodatnio związana z jej płodnością. Kobiety mające niższy wskaźnik taliowo-biodrowy (WHR), czyli mające bardziej atrakcyjną budowę ciała, mają większe szanse na to, że sztuczne zapłodnienie w ich przypadku zakończy się sukcesem (Zaadstra i wsp., 1993). Wykazano też, że kobiety mające niski WHR i względnie duże piersi, czyli te postrzegane jako bardziej atrakcyjne, charakteryzują się wyższą płodnością oszacowaną na podstawie poziomu estradiolu (Jasieńska i wsp., 2004). Również komputerowo zestawiony poprzez uśrednienie wielu rzeczywistych twarzy kobiet będących w późnej fazie folikularnej, portret kobiety oceniany był jako bardziej atrakcyjny i należący do zdrowszej kobiety, gdy powstał z nałożenia zdjęć kobiet mających wysoki poziom estrogenów (Law Smith i wsp., 2006).

Jeśli atrakcyjność kobiety związana jest z jej płodnością, za którą odpowiadają hormony płciowe, których poziom zmienia się również zasadniczo w cyklu menstruacyjnym kobiety, to można oczekiwać, że atrakcyjność kobiety zmienia się również w zależności od faz cyklu menstruacyjnego. Jeszcze na początku lat 90. XX wieku, w zasadzie nie brano takiej ewentualności po uwagę. Wynikało to z tego, że w literaturze antropologicznej dominował pogląd, że u kobiet owulacja jest ukryta. Pogląd ten dopiero w ostatnich kilkunastu latach został zakwestionowany (Pawłowski, 1999). Fakt, że zmiany atrakcyjności i proceptywności\* kobiety w cyklu mogą być stosunkowo subtelne, nie znaczy, że ich nie ma. Podłoże fizjologiczne, zarówno niewielkich zmian atrakcyjności, jak i zmian zachowań seksualnych (np. wzrost proceptywności kobiety w płodnej fazie cyklu) związane są głównie z fluktuacjami hormonów płciowych w cyklu menstruacyjnym. Przyczyna ewolucyjna wzrostu atrakcyjności kobiety i odpowiednich zmian jej zachowań w płodnej fazie wydaje się oczywista. To wzrost szansy na zapłodnienie poprzez albo 1.) przyciągnięcie uwagi większej liczby potencjalnych partnerów i stymulowanie rywalizacji między mężczyznami, a w efekcie wybór partnera o lepszej biologicznej kondycji, albo 2.) skłonienie stałego partnera do intensywniejszych zachowań seksualnych.

Fluktuacje hormonów w cyklu mogą wpływać nie tylko na atrakcyjność czy nastrój kobiety, ale też na jej preferencje w stosunku do potencjalnego partnera seksualnego. Taką zróżnicowaną wybiórczość samic w stosunku do różnych cech samców zaobserwowano u wielu gatunków ssaków (np. u niektórych gryzoni, kopytnych, czy małp). W przypadku człowieka, wielokrotnie potwierdzono wyższą proceptywność kobiet w płodnej fazie cyklu. W fazie tej, kobiety na przykład częściej odwiedzają miejsca, w których mogą spotkać mężczyzn, używają intensywniejszych makijaży, ubierają się bardziej atrakcyjnie i prowokacyjnie (Thornhill & Gangestad, 2008).

---

\* Beach (1976) wyróżnił trzy wskaźniki seksualności u samic ssaków: receptywność, proceptywność i atrakcyjność. Receptywność to gotowość samicy do kopulacji, gdy inicjatorem jest samiec. Proceptywność polega na aktywnym zachęcaniu samca do kopulacji. Wyrażać się to może zbliżaniem się do samca, prezentowaniem swoich narządów płciowych, wokalizacją czy dotykiem samca. Atrakcyjność samicy jest natomiast bodźcem wyzwalającym pobudzenie seksualne u samca. Na wszystkie te wskaźniki znaczący wpływ mają głównie estrogeny, ale też progesteron. Na proceptywność wpływają również w sposób proporcjonalny androgeny.

Zgodnie z hipotezą dobrych genów, w płodnej fazie cyklu kobiety powinny silniej preferować mężczyzn mających wyrazistą ornamentykę seksualną (np. silnie zmaskulinizowanych), a zatem tych, którzy posiadają cechy sygnalizujące wysoką jakość genetyczną (Danel & Pawłowski, 2009). Dzięki zmiennym preferencjom i możliwości ukierunkowania podwyższonej proceptywności, kobieta może „celniej” dokonywać wyboru partnera o wysokiej kondycji biologicznej lub o wyższej kompatybilności genetycznej względem jej genotypu. Z powodu hormonalnego podłoża, mechanizm ten oczywiście nie działa, gdy kobieta stosuje antykoncepcję hormonalną. Natomiast w niepłodnej fazie cyklu kobiece preferencje zdają się być silniej ukierunkowane na te cechy partnera, które wskazują na potencjalne „bezpośrednie korzyści” (ang. *direct benefits*), jakie kobieta może uzyskać w takim związku. Przez korzyści te rozumie się zasoby, status społeczny partnera czy jego gotowość do inwestycji ojcowskich. Trudno zatem oczekiwać, że w przypadku wyboru partnera długoterminowego, od którego, oczekuje się np. dużych inwestycji rodzicielskich, będą występować fluktuacje kobiecych preferencji. W płodnej fazie cyklu, ważne dla kobiety byłyby korzyści nazywane „pośrednimi” (ang. *indirect benefits*), a zatem dobre wyposażenie genetyczne dla dzieci. Zakłada się przy tym, że korzyści bezpośrednie nie są związane z czynnikami genetycznymi. Trudno jednak całkowicie z tym się zgodzić. Nie można zakładać bowiem, że szanse osiągnięcia wyższego statusu społeczno-ekonomicznego (SES) i możliwości skutecznego pozyskiwania zasobów są niezależne od genów. Za wariację osiągnięcia odpowiedniego poziomu edukacji odpowiadają w około 50% geny, a SES jest dodatnio skorelowany z poziomem edukacji.

Zarówno zatem cykliczne fluktuacje atrakcyjności fizycznej kobiety, jak i zróżnicowane preferencje kobiet w stosunku do niektórych cech fizycznych u mężczyzn, tłumaczone są koncepcjami wskazującymi na ewolucyjne mechanizmy, leżące u podstaw „zmienności” kobiety.

Należy podkreślić, że badania nad zmianami atrakcyjności i preferencji kobiet, nie mają jednorodnej metodologii. Po pierwsze, niektóre badania dotyczą porównania dwóch lub trzech różnych grup kobiet, będących w trakcie oceny ich atrakcyjności czy badania ich preferencji w innych fazach cyklu, a inne są badaniami przeprowadzonymi w różnych fazach cyklu u tych samych kobiet. Po drugie, fazę cyklu menstruacyjnego ustala się z reguły na podstawie ankiety (czyli znając długość cyklu i liczbę dni, która upłynęła od pierwszego dnia ostatniej miesiączki), a rzadziej na podstawie badań hormonalnych. Z reguły też w badaniach nad zmianami atrakcyjności czy preferencji kobiet, dzieli się cykl tylko na dwie części, a zatem na część płodną i bezpłodną. Podział ten jest albo względem domniemanej owulacji, czyli przy 28-dniowym cyklu, pierwszych 14 dni uznaje się za płodne, a pozostałe za bezpłodne, lub też zgodnie z podziałem uwzględniającym prawdopodobieństwo zapłodnienia ocenione przez Wilcoxa i wsp. (2000), w którym za część płodną uznaje się tylko okres od 5 do 14 dnia cyklu. Czasami też badacze wskazują na zmianę atrakcyjności lub preferencji kobiet tylko w krótkim okresie przedowulacyjnym.

## Atrakcyjność kobiety w zależności od fazy cyklu menstruacyjnego

W kontekście ewolucyjnym, jak wyglądają i, czy podobają się samcom samice w różnych fazach cyklu samicy\* jest z powodów reprodukcyjnych bardzo ważne. Samce, których silniej pobudzają te cechy samicy, które związane są z płodnym okresem, mogą uzyskiwać większy sukces reprodukcyjny niższym kosztem. Dla samic ssaków najistotniejsze jest oczywiście zwracanie na siebie seksualnego zainteresowania samców w płodnej fazie cyklu. Najczęściej jest to dość krótki okres trwający zaledwie parę dni przed i w czasie owulacji. Zdarza się jednak, tak jak np. u szympansa karłowatego (bonobo, *Pan paniscus*), że podwyższony poziom atrakcyjności fizycznej (obrzemiała i zaczerwieniona skóra seksualna w okolicy anogenitalnej i zapach związany z lotnymi kwasami tłuszczowymi wydzielanymi w pochwie) trwa ponad dwa tygodnie, a zatem połowę 36 dniowego cyklu samicy u tego gatunku.

Na atrakcyjność fizyczną kobiety składa się wiele elementów. To zarówno atrakcyjność twarzy, jak i atrakcyjność budowy ciała, a w tym, względna masa i proporcje ciała czy rozkład podskórnej tkanki tłuszczowej (Pawłowski, 2009). Jeśli uwzględnić tylko czynniki biologiczne, zatem pomijając makijaż, fryzurę czy ubiór, to należy pamiętać o znaczeniu dla kobiecej atrakcyjności fizycznej również parametrów akustycznych jej głosu, zapachu ciała czy sposobu poruszania się. Badania wskazują, że niemal wszystkie biologiczne cechy składające się na ocenę kobiecej atrakcyjności, przynajmniej w jakimś stopniu są zmienne w różnych fazach jej cyklu menstruacyjnego.

## Atrakcyjność budowy ciała kobiety

Jedną z istotnych morfologicznych cech wpływającą na atrakcyjność kobiety jest kształt ciała. Najczęściej, stosowanym wskaźnikiem opisującym kształt ciała kobiety jest wskaźnik taliowo-biodrowy (WHR). Im niższy WHR tym kobieta postrzegana jest jako bardziej atrakcyjna (za Singh, 2002). Chociaż w niewielkim stopniu, ale cecha ta zmienia się u kobiet również w zależności od fazy cyklu – w środkowej, płodnej fazie cyklu, WHR kobiety jest mniejsze (za Singh, 2002). Nie jest to najpewniej jedyny powód dla którego w tej fazie cyklu same kobiety również postrzegają się jako atrakcyjniejsze.

Cechą wpływającą na atrakcyjność, która według wielu autorów niesie informację o biologicznej jakości osobnika, jest poziom asymetrii fluktuacyjnej (FA). Uważa się, że

---

\* U kobiety mówimy o cyklu menstruacyjnym, bo ta faza cyklu ma najbardziej wyraźne objawy, tymczasem u samic innych ssaków, w tym naczelnych, mówi się o cyklu estralnym, czy o estrus (rui), gdyż to ta faza charakteryzuje się najczęściej wyraźnymi objawami. Ponieważ jednak u niektórych samic naczelnych występuje wystarczająco obfite krwawienie menstruacyjne i brak wizualnych objawów owulacji (obrzemienia anogenitalnego czyli skóry seksualnej) niektórzy prymatolodzy proponują, aby ujednoczyć terminologię i cykl nazywać po prostu cyklem samicy (ang. *female cycle*).

im niższy FA, a zatem im większa symetria ciała, tym wyższa atrakcyjność i lepsza kondycja biologiczna. Jeśli atrakcyjność kobiet w płodnej fazie cyklu powinna być większa, to należały oczekiwać, że w tej fazie będą miały mniejszy poziom FA. Zależność taką wykazali Manning i wsp. (1996). Brak jednak innych badań, które potwierdzałyby przytoczone powyżej zależności, nakazuje traktować te wyniki z dużą ostrożnością.

### Atrakcyjność twarzy kobiety

W badaniach Roberta i współpracowników (2004) porównano atrakcyjność twarzy 48 kobiet, gdy były one w płodnej fazie cyklu (między 8 a 14 dniem cyklu) i w fazie niepłodnej (17–25 dzień cyklu). Ocen atrakcyjności dokonywali zarówno mężczyźni, jak i kobiety; badania prowadzono w Czechach i Wielkiej Brytanii. Chociaż wykazano istotną statystycznie preferencję w stosunku do twarzy kobiety, gdy jej zdjęcie było zrobione w płodnej fazie cyklu, efekt był stosunkowo subtelny. Jako bardziej atrakcyjne, twarze z płodnej fazy cyklu wybrano tylko w 52–60% przypadków (wobec losowych 50%). Niestety brak w literaturze badań, które potwierdziłyby ten wynik i dlatego zalecana jest duża ostrożność w przypisywaniu zaprezentowanemu tu wynikowi, znaczenia ewolucyjnego, a subtelnym zmianom atrakcyjności twarzy w fazach cyklu, znaczenia sygnalizacyjnego.

Możliwe, że zdjęcia twarzy z jej neutralnym wyrazem, nie oddają najlepiej zmian w cyklu kobiety i że istnieją lepsze mierniki zmienności atrakcyjności twarzy. Na fluktuacje w postrzeganiu atrakcyjności twarzy kobiet w zależności od fazy cyklu mogą silnie wpływać niezbadane dotychczas dynamiczne cechy twarzy (np. inny poziom ekspresji twarzy w płodnej fazie cyklu czy też częstość lub sposób uśmiechu).

### Atrakcyjność głosu i zapachu kobiety

Odpowiadająca w dużym stopniu za parametry głosu, krtani kobiety reaguje na zmiany poziomu hormonów płciowych (Abitbol i wsp., 1999). Spadek poziomu estrogenów powoduje, że tkanki krtani ulegają uwodnieniu i następuje wzrost masy fałdów głosowych. W okresie tym dochodzi do zwężenia skali, łamania głosu, oraz do obniżenia jego mocy. Wpływ hormonów na zmianę parametrów akustycznych głosu potwierdza brak zmian w głosie kobiet stosujących antykoncepcję hormonalną oraz zmiany głosu u kobiet przechodzących menopauzę. Głos kobiety może być sygnałem zarówno tego, czy jest ona w okresie reprodukcyjnym (głos zmienia się z wiekiem), jak i w bardziej subtelny sposób może też sygnalizować poziom hormonów płciowych w cyklu menstruacyjnym, a zatem może być więc jednym z kryteriów atrakcyjności. W kilku badaniach w istocie wykazano, że najbardziej podobają się mężczyznom głosy kobiet, będących

w płodnej fazie cyklu (np. Feinberg i wsp., 2006). Badania nad zmianami parametrów głosu kobiety w zależności od fazy cyklu nie dają jednak jednoznacznych wyników, na przykład Chae i wsp. (2001) nie wykazali żadnych zmian.

Zmieniający się w cyklu menstruacyjnym kobiety poziom wydzielania przez skórę sterydów płciowych (Preti i wsp., 1987) i lotnych kwasów alifatycznych w pochwie (Preti, 1975) ma wpływ na zapach kobiety. Badania przeprowadzone za pomocą spektrometrii mas sprzężonej z chromatografią gazową, wykazały, że stężenie androstenolu w wydzielinie narządu pachowego kobiet osiąga najwyższy poziom w fazie folikularnej (Preti i wsp. 1987). Najważniejsze jednak jest to, że w płodnej fazie cyklu, zapach kobiet w istocie jest odbierany przez mężczyzn jako atrakcyjniejszy (Singh i Bronstad, 2001), seksowny i najmniej intensywny (Havlicek i wsp., 2006).

Opisane powyżej zmiany atrakcyjności kobiety w cyklu menstruacyjnym są bardzo subtelne. W wielu przypadkach detekcja tych zmian prawdopodobnie możliwa jest tylko przez partnera, trudno bowiem zaobserwować różnice, kiedy nie przebywa się z kobietą we wszystkich fazach jej cyklu menstruacyjnego. Najnowsze badania wskazują też, że wzrost atrakcyjności kobiety w płodnej fazie cyklu w ocenie mężczyzny może zależeć od tego, czy ma on partnerkę, czy też jej nie ma. Jeśli mężczyzna jest w romantycznym związku, to w przeciwieństwie do takiego, który nie jest w związku, niżej ocenia atrakcyjność innej kobiety w przedowulacyjnej fazie cyklu (Miller & Maner, 2010). Z powodu wyników wskazujących na stosunkowo słaby efekt zmiany atrakcyjności w cyklu kobiety i różnych uwarunkowań ocen atrakcyjności kobiety w cyklu menstruacyjnym, należy zachować dużą ostrożność w ich interpretacji. W wielu przypadkach wskazane byłoby badania weryfikujące dotychczas uzyskane wyniki.

## Wpływ fazy cyklu menstruacyjnego na preferencje kobiet

Zmienny poziom hormonów płciowych w cyklu menstruacyjnym, wpływa nie tylko na fluktuacje poziomu atrakcyjności, ale też wydaje się modyfikować preferencje kobiet w stosunku do różnych cech u potencjalnego partnera.

### A. Preferencje wysokości i budowy ciała mężczyzny

Kobiety oceniają jako bardziej atrakcyjnych mężczyzn o sylwetce zmaskulinizowanej, czyli silniej umięśnionych i o szerszych barkach, głównie w późnej fazie folikularnej i w czasie owulacji (Little i wsp., 2007). Zaznaczyć jednak należy, że preferencja ta dotyczy tylko wyboru partnera do związku krótkoterminowego. Badając preferencje kobiet w wieku 24–36 lat, Pawłowski i Jasińska (2005) wykazali, że kobiety będące w płodnej fazie cyklu (5–14 dzień cyklu), istotnie częściej preferowały względnie wyższych mężczyzn. Jeśli wielkość osobnika uznać za jeden z mierników maskulinizacji, to wynik ten

zgodny jest z badaniami nad preferowaniem przez kobiety w płodnej fazie cyklu mężczyzny o zmaskulinizowanej twarzy i budowie ciała.

## **B. Preferencje męskich twarzy**

W płodnym okresie cyklu menstruacyjnego, kobiety niestosujące antykoncepcji hormonalnej, preferują bardziej zmaskulinizowane męskie twarze (Penton-Voak i wsp., 1999, Johnston i wsp., 2001). Ważne jest również to, że ta zmiana preferencji silniej jest zaznaczona wtedy, gdy kobiety wybierają mężczyznę do związku krótkoterminowego. Wyjaśnia się to najczęściej hipotezą „łowienia dobrych genów” dla potomstwa (Thornhill i Gangestad, 2008). Preferencję słabiej zmaskulinizowanych męskich twarzy w przypadku wyboru partnera długoterminowego i w niepłodnej fazie cyklu, tłumaczy się natomiast preferowaniem partnerów, którzy rokują wierność, nie są agresywni i mogą zapewnić odpowiednie inwestycje rodzicielskie.

Ponieważ zmian preferencji, co do męskich twarzy nie zaobserwowano u kobiet stosujących antykoncepcję hormonalną, zasadnym wydaje się przypuszczenie, że na zmianę preferencji stopnia maskulinizacji mają wpływ estrogeny i progesteron (Johnston i wsp., 2001). Wpływ hormonów na preferencje kobiet może potwierdzać też to, iż w płodnej fazie cyklu kobiety generalnie wyżej oceniają atrakcyjność twarzy męskich (Danel i Pawłowski, 2006). Zdania w sprawie tego, który z hormonów najsilniej odpowiada za zmianę preferencji kobiet są jednak podzielone. Niektórzy wskazują na silniejszy wpływ progesteronu (np. Danel i Pawłowski, 2006 dla twarzy, Puts, 2005 dla głosu), a niektórzy estrogenów (Roney i Simmons, 2008). Pierwszy pogląd wydają się potwierdzać badania Jonesa i wsp. (2005), którzy nie wykazali istotnej zależności między szacowanym na podstawie dnia cyklu menstruacyjnego poziomem estrogenów a kobiecymi preferencjami. Wpływ estrogenów na preferencje kobiet, potwierdzają natomiast badania Roney i Simmons (2008), którzy wykazali, że wraz ze wzrostem poziomu estradiolu kobiety silniej preferują twarze mężczyzn, którzy mieli wyższy poziom testosteronu. W fazie lutealnej, kobiety mają za to skłonność do wybierania zdrowszej wyglądających męskich twarzy (Jones i wsp., 2005). Na poziomie fizjologicznym, autorzy tłumaczą to wpływem wysokiego poziomu progesteronu, a z ewolucyjnego punktu widzenia adaptacją związaną z unikaniem niezdrowych osób przez kobiety w ciąży. Ciekawe jest również to, że w fazie lutealnej kobiety preferują twarze mężczyzn i kobiet, które są podobne do ich własnych twarzy (DeBruine i wsp., 2005), co tłumaczy się chęcią otaczania się w niepłodnej fazie cyklu osobami spokrewnionymi.

Oprócz estrogenów i progesteronu, również testosteron (T), którego poziom wzrasta stopniowo od menstruacji do owulacji, może wpływać na zmieniające się preferencje kobiet (Welling i wsp., 2007). Okazało się, bowiem, że kobiety mające wysoki poziom T preferowały silniej zmaskulinizowane twarze i to zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Jeśli więc istotnie kobiece preferencje są różne w płodnej i niepłodnej fazie cyklu,

powyższe badania wskazują, że odpowiadać za nie mogą fluktuacje poziomu kilku hormonów płciowych.

W badaniach nad preferencjami kobiet w stosunku do symetrii męskich twarzy uzyskano sprzeczne wyniki (przegląd w Thornhill i Gangestad, 2008). Możliwe, że symetria męskiej twarzy nie jest tak istotnym wskaźnikiem jakości genetycznej mężczyzny, jak poziom maskulinizacji.

Większość badań, w których wykazano zróżnicowanie kobiecych preferencji w stosunku do stopnia maskulinizacji twarzy mężczyzny w zależności od fazy cyklu, przeprowadzonych zostało na twarzach modyfikowanych za pomocą programu komputerowego (np. programu Psychomorph). W badaniach na zdjęciach prawdziwych mężczyzn, oceny atrakcyjności mężczyzn w zależności od maskulinizacji oraz symetrii ich twarzy i ciał, okazały się jednak być takie same w płodnej i niepłodnej fazie cyklu (Peters i wsp., 2009). Należy podkreślić, że w badaniach tych oceniono fazę cyklu kobiety na podstawie zbadanego poziomu hormonów. Wynik ten kwestionuje cykliczną zmienność preferencji kobiet, co do badanych cech morfologicznych na rzeczywistych, a nie komputerowo skonstruowanych (możliwe, że silniej akcentujących różnice w maskulinizacji i/lub symetrii) bodźcach.

### C. Preferencje męskiego głosu i zapachu

Chociaż kobiety generalnie preferują niskie męskie głosy, preferencja ta jest silniejsza w płodnej fazie cyklu i gdy chodzi o wybór partnera do związku krótkotrwałego (Feinberg i wsp., 2006). Wyniki te potwierdzają hipotezę „dobrych genów”, a zatem preferowanie przez kobiety w płodnej fazie cyklu, męskich cech, sygnalizujących wyższy poziom maskulinizacji i w związku z tym korzyści genetycznych dla potomstwa.

Wrażliwość węchowa kobiety zmienia się w cyklu menstruacyjnym. Badania wskazują, że kobiety są bardziej tolerancyjne na „nieprzyjemne” męskie zapachy w środkowej fazie cyklu (Grammer, 1993). Badania Rantala i współpracowników (2006) wskazują, że chociaż ocena atrakcyjności zapachu męskich koszulek nie różni się znacznie w zależności od fazy cyklu oceniających kobiet, to generalnie wyżej oceniany jest zapach mężczyzn, przez kobiety w płodnej fazie cyklu. Taka zmiana postrzegania zapachu mężczyzny może wpływać albo na sam wybór partnera, albo na przykład na częstotliwość zachowań seksualnych inicjowanych przez kobiety (Grammer, 1993).

Kobiety w płodnej fazie cyklu wydają się również preferować zapach mężczyzn, którzy są bardziej symetryczni (za Thornhill & Gangestad, 2008). Co ciekawe, w niepłodnej fazie cyklu kobiety nie różnicowały powabu męskiego zapachu w kontekście jego symetrii ciała. Badania przeprowadzone w Teksasie (Singh i Bronstad, 2001) potwierdziły, że kobiety oceniają zapach mężczyzn o symetrycznych ciałach jako najbardziej seksowny i przyjemny oraz wykazały, że w okresie płodnym, kobiety preferują też zapach mężczyzn kompatybilnych z nimi pod względem immunologicznym.

## Zmienność innych kobiecych preferencji w cyklu

W badaniach fińskich wykazano, że w zależności od fazy cyklu zmieniają się nawet preferencje kobiet, co do stopnia owłosienia klatki piersiowej u mężczyzn. W przeciwieństwie do kobiet w płodnej fazie cyklu, kobiety w niepłodnej fazie cyklu silniej preferowały mężczyzn z owłosioną klatką piersiową (Rantala i wsp., 2010). Wynik, może wydawać się zaskakujący gdyż maskulinizację kojarzy się raczej z większym owłosieniem ciała.

Kobiety w płodnej fazie okazały się też preferować męski sposób poruszania się (Provost i wsp., 2008), mężczyzn bardziej skłonnych do rywalizacji wewnątrzpłciowej czy aroganckich (Thornhill & Gangestad, 2008) oraz chętniej podejmujących ryzyko. Co ciekawe, mężczyzn charakteryzujących się dominującą osobowością, preferują głównie te kobiety będące w płodnej fazie, które są w stałych związkach. Istotne jest to, że jednak w stosunku do większości dotychczas zbadanych cech osobowości partnera, nie wykazano zmian preferencji kobiet w cyklu. Znaczy to, że taka cykliczna zmiana kobiecych preferencji nie ma charakteru uogólnionego i że dotyczy głównie tych cech, które świadczą o genach, których funkcje mogą być najistotniejsze w kontekście samczej rywalizacji, co wydaje się potwierdzać hipotezę dobrych genów.

Jak wykazały badania, efekt zmiany preferencji i silniejszy pociąg do innych mężczyzn niż stały partner, okazuje się silniejszy u kobiet, których stały (długoterminowy) partner jest względnie słabo zmaskulinizowany i charakteryzuje się wyższym poziomem asymetrii fluktuacyjnej (nie jest symetryczny). Wskazuje to, iż strategia zdobywania dobrych genów i związana z nią preferencja do zmaskulinizowanych partnerów krótkoterminowych ma charakter warunkowy.

Chociaż już wielokrotnie wykazano zmienność preferencji kobiet, co do poziomu atrakcyjności różnych cech u mężczyzn, znaczenie tych cyklicznych zmian w kontekście rzeczywistych wyborów partnerów jest ciągle słabo poznane.

## Podsumowanie

Atrakcyjność kobiety i jej preferencje w stosunku do różnych cech u potencjalnego partnera mogą zmieniać się w zależności od fazy cyklu menstruacyjnego. W płodnej fazie cyklu atrakcyjność fizyczna kobiet rośnie i preferują one mężczyzn gotowych do wewnątrzpłciowej konfrontacji i fizycznie bardziej atrakcyjnych.

Tej cyklicznej zmienności kobiety przypisuje się ewolucyjne podłoże i wyjaśnia koncepcją „dualistycznej strategii”, a zatem poszukiwaniem „korzyści” genetycznych w płodnej fazie cyklu, a takich korzyści bezpośrednich jak zasoby, opieka czy inwestycje rodzicielskie w fazie niepłodnej i bez względu na fazę cyklu u stałego partnera (Thornhill & Gangestad, 2008).



Zmiany preferencji kobiet w cyklu są jednak bardzo subtelne i dlatego zalecana jest duża ostrożność w wyciąganiu daleko idących wniosków. Należy też pamiętać o wielu ograniczeniach badań nad zmiennością atrakcyjności i preferencji kobiet w zależności od fazy cyklu. Badania takie przeprowadzono właściwie tylko w społeczeństwach kultury zachodniej i dlatego ich wyniki nie mogą być uogólniane dla gatunku *Homo sapiens*. Istotne jest również to, że międzyfazowe różnice w preferencjach kobiet głównie rejestruje się w kontekście wyboru partnera do związku krótkoterminowego i że zmiany te nie występują u wszystkich kobiet.

## Literatura

1. Abitbol, J., Abitbol, P., & Abitbol, B. (1999). Sex hormones and the female voice. *Journal of Voice*, 13, 424–446.
2. Beach, F. A. (1976). Sexual attractiveness, proceptivity, and receptivity in female mammals. *Hormones & Behavior*, 7, 105–138.
3. Buss, D. (1989). Sex differences in human mate preferences: Evolutionary hypotheses tested in 37 cultures. *Behavioral and Brain Sciences*, 12, 1–49.
4. Chae, S. W., Choi, G., Kang, H. J., Choi, J. U., & Jin, S. M. (2001). Clinical analysis of voice change as a parameter of premenstrual syndrome. *Journal of Voice* 15(2), 278–283.
5. Danel D., & Pawłowski, B. (2006). Attractiveness of men's faces in relation to women's phase of menstrual cycle. *Collegium Antropologicum*, 30(2), 285–289.
6. Danel, D., & Pawłowski, B. (2009) Atrakcyjność a mechanizmy doboru płciowego i teoria sygnalizacji biologicznej; W: B. Pawłowski (red.), *Biologia atrakcyjności człowieka*. Warszawa: Wydawnictwa Uniwersytetu Warszawskiego. 12–45.
7. DeBruine, L. M., Jones, B. C., & Perrett, D. I. (2005). Women's attractiveness judgments of self-resembling faces change across the menstrual cycle. *Hormones and Behavior*, 47, 379–383.
8. Feinberg, D. R., Jones, B. C., Law Smith, M. J. L., Moore, F. R., DeBruine, L. M., Cornwall, R. E., et al. (2006). Menstrual cycle, trait estrogen level, and masculinity preferences in the human voice. *Hormones and Behavior*, 49, 215–222.
9. Grammer, K. (1993). 5- $\alpha$ -androst-16en-3- $\alpha$ -on: A male pheromone? A brief report. *Ethology and Sociobiology* 14, 201–208.
10. Havlicek, J., Dvorakova, R., Bartos, L., & Flegr, J. (2006). Non-advertized does not mean concealed: body odour changes across the human menstrual cycle. *Ethology*, 112, 81–89.
11. Jasińska, G., Ziomkiewicz, A., Ellison, P.T., Lipson, S. F., & Thune, I. (2004). Large breasts and narrow waists indicate high reproductive potential in women. *Proc. R. Soc. B*, 271, 1213–1217.

12. Johnston, V. S., Hagel, R., Franklin, M., Fink, B., & Grammer, K. (2001). Male facial attractiveness: evidence for hormone-mediated adaptive design. *Evolution and Human Behavior*, 22(4), 251–267.
13. Jones, B. C., Little, A. C., Boothroyd, L., DeBruine, L. M., Feinberg, D. R., Law Smith, M. J., Cornwell, R. E., Moore, F. R. & Perrett, D. I. (2005). Commitment to relationships and preferences for femininity and apparent health in faces are strongest on days of the menstrual cycle when progesterone level is high. *Hormones and Behavior*, 48, 283–290.
14. Law Smith i wsp., (2006). Facial appearance is a cue to oestrogen levels in women. *Proc. R. Soc. B* 273, 135–140.
15. Little, A. C., Jones, B. C. & Burriss, R. B. (2007). Preferences for masculinity in male bodies change across the menstrual cycle. *Hormones and Behavior*, 51, 633–639.
16. Manning, J. T., Scutt, D., Whitehouse, G. H., Leinster, S. J. & Walton, J. M. (1996). Asymmetry and the menstrual cycle. *Ethology and Sociobiology*, 17, 129–143.
17. Miller, S. L., & Maner, J. K. (2010). Evolution and relationship maintenance: Fertility cues lead committed men to devalue relationship alternatives. *Journal of Experimental Social Psychology*, 46, 1081–1084.
18. Pawłowski, B. (1999). Loss of oestrus and concealed ovulation in human evolution: the case against the sexual-selection hypothesis. *Current Anthropology*, 40, 257–275.
19. Pawłowski, B. (Red.) (2009). *Biologia atrakcyjności człowieka*. Warszawa: Wydawnictwa Uniwersytetu Warszawskiego.
20. Pawłowski, B., & Jasieńska, G. (2005). Women's preferences for sexual dimorphism in height depend on menstrual cycle phase and expected duration of relationship. *Biological Psychology*, 70(1), 38–43.
21. Penton-Voak, I.S., Perrett, D.I., Castles, D.L., Kobayashi, T., Burt, D.M., Murray, L.K., and Minamisawa, R. (1999). Menstrual cycle alters face preference. *Nature*, 399, 741–742.
22. Peters, M., Simmons, L.W., & Rhodes, G. (2009). Preferences across the menstrual cycle for masculinity and symmetry in photographs of male faces and bodies. *PLoS ONE* 4(1), e4138. doi:10.1371/journal.pone.0004138
23. Preti, G., and Huggins, G. R. (1975). Cyclical changes in volatile acidic metabolites of human vaginal secretions and their relation to ovulation. *Journal of Chemical Ecology* 1(3), 361–76.
24. Preti, G., Cutler, W. B., Christiansen, C. M., Lawley, H., Huggins, G. R., & Garcia, C. (1987). Human axillary extracts: Analysis of compounds from samples which influence menstrual timing. *Journal of Chemical Ecology*, 13(4), 717–732.
25. Provost, M. P., Troje, N. F., & Quinsey, V. L. (2008). Short-term mating strategies and attraction to masculinity in point-light walkers. *Evolution and Human Behavior*, 29, 65–69.
26. Puts, D. A. (2005). Mating context and menstrual phase affect women's preferences for male voice pitch. *Evolution and Human Behavior* 26, 388–397.

27. Rantala, M. J., Eriksson, C. J. P., Vainikka, A., & Kortet, R. (2006). Male steroid hormones and female preference for male body odor. *Evolution and Human Behavior*, 27, 259–269.
28. Rantala, M. J., Pliki, M. & Rantala, L.M. (2010). Preference for human male body hair changes across the menstrual cycle and menopause. *Behavioral Ecology*, 21, 419–423.
29. Roberts, S.C., Havlicek, J., Flegr, J., Hruskova, M., Little, A.C., Jones, B.C., Perrett, D.I., & Patrie, M. (2004). Female facial attractiveness increases during the fertile phase of the menstrual cycle. *Proc. R. Soc. B (Suppl.)*, 271, S270–272.
30. Roney, J. R., & Simmons, Z. L. (2008). Women's estradiol predicts preference for facial cues of men's testosterone. *Hormones and Behavior*, 53(1), 14–19.
31. Singh, D. & Bronstad, P.M. (2001). Female body odour is a potential cue to ovulation. *Proc. R. Soc. B* 268, 797–801.
32. Singh, D. (2002). Female mate value at a glance: relationship of waist-to-hip ratio to health, fecundity and attractiveness. *Neuroendocrinology Letters*, 23(4), 81–91.
33. Thornhill, R., & Gangestad S. W. (2008). *The evolutionary biology of human female sexuality*. Oxford: Oxford University Press.
34. Welling, L. L. M., Jones, B. C., DeBruine, L. M., Conway, C. A., Law Smith, M. J., Little, A. C. i wsp. (2007). Raised salivary testosterone in women is associated with increased attraction to masculine faces. *Hormones and Behavior*, 52(2), 156–161.
35. Wilcox, A.J., Dunson, D., & Baird, D.D. (2000). The timing of the “fertile window” in the menstrual cycle: day specific estimates from a prospective study. *British Medical Journal* 321, 1259–1262.
36. Zaadstra, B. M., Seidell, J. C., Van Noord, P. A. H., Velde, E. R., Habbema, J. D. F., Vriesswijk, B., & Karbaat, J. (1993). Fat and female fecundity: prospective study of effect of body fat distribution on conception rates. *British Medical Journal*, 306, 484–487.



# *Stres psychospołeczny jako czynnik kształtujący zmienność w stężeniach steroidowych hormonów cyklu menstruacyjnego*

**Anna Ziomkiewicz-Wichary<sup>1\*</sup>**

## **Streszczenie**

Adaptacyjne modele oddziaływania stresu psychospołecznego zakładają supresję funkcji reprodukcyjnych w odpowiedzi na pojawiające się w środowisku bodźce stresowe świadczące o pogorszeniu statusu społecznego. Status ten determinuje zarówno dostęp do zasobów energetycznych, jak i relacje z innymi osobnikami w grupie. Mechanizm fizjologiczny, wspierający hamowanie funkcji reprodukcyjnych nie jest jasny. Podstawowe znaczenie dla jego zrozumienia ma indywidualna zmienność w zakresie odpowiedzi na stres. Te same wydarzenia u różnych osób mogą wywoływać reakcję stresową o różnym natężeniu, w zależności od ich indywidualnego doświadczenia bądź temperamentu. Postuluje się, że stres psychospołeczny wpływa na wydzielanie sygnałów endokrynych na każdym z pięter osi podwzgórze-przysadka-gonady. Zdecydowana większość badań poświęcona była do tej pory mechanizmom związanym z oddziaływaniem stresu na układ podwzgórze-przysadka. Zademonstrowano w nich supresję wydzielania GnRH z podwzgórza oraz FSH i LH z przysadki. Natomiast nieliczne badania poświęcone oddziaływaniu stresorów na wydzielanie hormonów jajnikowych przynoszą niejednoznaczne rezultaty. Ich wyniki różnią się w zależności od rodzaju badania, rodzaju zastosowanych bodźców stresowych i czasu ekspozycji na ich działanie. Obserwuje się w nich zarówno podwyższone, jak i obniżone stężenia estradiolu i progesteronu w odpowiedzi na psychospołeczne bodźce stresowe. W rozdziale niniejszym zaprezentowano przegląd postulowanych mechanizmów fizjologicznych i ewolucyjnych modeli, wyjaśniających związki pomiędzy stresem psychospołecznym a wydzielaniem hormonów steroidowych cyklu menstruacyjnego u kobiet. Przedstawiono dostępne w literaturze wyniki badań nad tym związkiem oraz przedyskutowano możliwe źródła niespójności w tych wynikach.

*Słowa kluczowe: stres psychologiczny, różnice indywidualne, płodność, estradiol, progesteron, kortyzol*

## *Psychosocial stress as a factor affecting variation in steroid hormone levels during the menstrual cycle*

### **Abstract**

Adaptive models of the impact of psychosocial stress assume suppression of female reproductive function in response to emerging environmental stress stimuli signaling a deterioration of social status. This status determines both access to energy resources and relationships with other individuals in

---

\* Rozdział został sfinansowany w ramach grantu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego Nr N N303 2403 33.  
1 – Polska Akademia Nauk, Zakład Antropologii.

the group. Physiological mechanism to promote inhibition of reproductive function is not has not been fully understood. Fundamental to its understanding is individual variation in response to stress. The same events in different individuals may induce the stress response of varying intensity, depending on the individual's life experience or temperament. It is postulated that psychosocial stress affects the endocrine secretion signals on each of the levels of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. The vast majority of research has been devoted so far to the mechanisms associated with the impact of stress on the hypothalamic-pituitary system. Their results demonstrated suppression of secretion of GnRH from the hypothalamus and FSH and LH from the pituitary. However, only few studies considered the impact of stressors on the secretion of ovarian hormones. Their results differ depending on the type of study, the nature of the stressful stimuli and the time of exposure to stress. Both increased and decreased levels of estradiol and progesterone in response to psychosocial stress have been observed. This chapter presents an overview of postulated physiological mechanisms and evolutionary models explaining the relationship between psychosocial stress and the secretion of ovarian steroid hormones in women's menstrual cycle. It also reviews results of the available studies, and discusses possible sources of inconsistency in their results.

*Key words: psychosocial stress, individual differences in stress response, fecundity, estradiol, progesterone, cortisol*

## Wprowadzenie

Proces rozmnażania oraz wychowania dziecka jest niezwykle kosztowny z punktu widzenia zasobów energetycznych, czasowych i finansowych. Tak jak w przypadku większości gatunków ssaków, u ludzi to kobieta w głównej mierze ponosi energetyczne koszty rodzicielstwa związane z ciążą i laktacją, dlatego jej organizm jest wrażliwy na wszelkie sygnały świadczące o ograniczonym dostępie do zasobów i niskim statusie energetycznym (Ellison, 2003). W odpowiedzi na wysoką aktywność fizyczną czy niedobór kalorii w diecie, które skutkują ujemnym bilansem energetycznym, następuje upośledzenie lub całkowita supresja funkcji reprodukcyjnych (Jasienska i Ellison, 2004). W przypadku człowieka sukces inwestycji reprodukcyjnej wydaje się być zależny nie tylko od zasobów energetycznych matki, ale również od statusu społecznego, który determinuje zarówno dostęp do zasobów, jak i relacje z innymi (Wasser i Place, 2001). W porównaniu do potomstwa innych gatunków, dzieci pozostają zależne od swoich opiekunów wyjątkowo długo. Dla ich rozwoju i przetrwania niezbędne jest zapewnienie nie tylko pożywienia, ale również odpowiedniej ochrony i długotrwałej edukacji rozumianej jako nabieranie wszelkich umiejętności niezbędnych do przetrwania. Matka nie może być, więc jedynym dostarczycielem zasobów. Poza nią, w procesie rozwoju i wychowania dziecka uczestniczy cała grupa dodatkowych opiekunów (*alloparents*), w której skład wchodzi zwykle biologiczny ojciec dziecka, krewni matki a nawet jej przyjaciele (Hrdy, 2009). Pogarszający się status społeczny, którego sygnałem jest stres, będzie negatywnie wpływał na sukces pojedynczej inwestycji reprodukcyjnej, a w dalszej perspektywie na

ogólny sukces reprodukcyjny kobiety. Presja selekcyjna mogła, więc w procesie ewolucji wspierać powstanie mechanizmu fizjologicznego pozwalającego na supresję funkcji reprodukcyjnych w odpowiedzi na stres psychospołeczny (Wasser i Place, 2001). Badania prowadzone zarówno wśród zwierząt, jak i wśród ludzi potwierdzają istnienie takiego mechanizmu (Nepomnaschy i wsp., 2007).

Stres, jako czynnik wpływający na przebieg procesów reprodukcyjnych ssaków, w tym i człowieka pozostawał przedmiotem badań naukowych, co najmniej od momentu, kiedy w sposób wyraźny, po raz pierwszy sformułowano jego definicję. Za twórcę tej definicji uważa się Hansa Selye, który w swojej książce „Stres życia” określił go jako stan, w którym występuje szereg nieswoistych odpowiedzi organizmu powstających w procesie jego adaptacji do trudnych wyzwań. Zespół tych nieswoistych odpowiedzi organizmu nazwał Selye ogólnym syndromem przystosowania (*GAS – General Adaptation Syndrome*). Z punktu widzenia fizjologii stres utożsamiany jest najczęściej właśnie z ogólnym syndromem przystosowania a więc zespołem zmian parametrów biologicznych występujących w odpowiedzi na dowolny bodziec stresowy. Natomiast z punktu widzenia psychologii stres definiowany jest jako rodzaj relacji pomiędzy jednostką a otoczeniem, oceniany przez jednostkę jako stan nadwyrężający lub przekraczający jej możliwości i zagrażający jej dobru (Lazarus i Folkman, 1984). Stres psychologiczny nie musi, więc stanowić realnego zagrożenia dla organizmu. Aby wywołać odpowiedź fizjologiczną wystarczy, że jest on postrzegany jako potencjalnie szkodliwy. Te same wydarzenia mogą dla różnych osób być stresujące bądź nie, w zależności od ich indywidualnych cech, takich jak doświadczenie czy temperament. W tej perspektywie indywidualne różnice w odpowiedzi na stres psychospołeczny mają podstawowe znaczenie dla wpływu, jaki wywiera on na zdrowie i funkcje reprodukcyjne.

Od momentu sformułowania definicji stresu zaobserwowano cały szereg efektów wpływu stresu psychospołecznego na funkcje reprodukcyjne samic i samców różnych gatunków, w tym kobiet i mężczyzn. Do najważniejszych w przypadku kobiet należą zaburzenia długości cyklu menstruacyjnego i występowanie dysmencji, czyli bolesnych miesiączek (Yao i wsp., 2009), przyspieszenie menarche (Hulanicka i wsp., 2001), zaburzenia wydzielania gonadotropin (Ciechanowska i wsp., 2010) i spontaniczne aborcje (Nepomnaschy i wsp., 2006). Stosunkowo najrzadziej obserwowanym i najslabiej rozumianym efektem działania stresu psychologicznego jest zahamowanie wydzielania steroidowych hormonów cyklu menstruacyjnego: 17-beta estradiolu i progesteronu (Nepomnaschy i wsp., 2004; Yao i wsp., 2009).

## Mechanizm reakcji stresowej

Uniwersalną odpowiedzią na pojawiający się bodziec stresowy niezależnie od jego rodzaju jest aktywacja dwóch systemów: układu współczulnego oraz osi podwzgórze-

przysadka-nadnercza (*Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis*). Efektem pobudzenia pierwszego systemu jest wydzielanie przez rdzeń nadnerczy adrenaliny i noradrenaliny oraz inicjacja reakcji walki lub ucieczki. Następtwem aktywacji drugiego systemu jest wyrzut do krwiobiegu znacznych stężeń hormonu kory nadnerczy – kortyzolu. Hormon ten – uważany za kluczowy dla reakcji stresowej – uwalniany jest pod wpływem endokrynnych sygnałów, płynących kolejno z podwzgórza (CRH) oraz przysadki mózgowej (ACTH) na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego. Transportowany jest przez krew, swobodnie przenika do tkanek i przez barierę krew-mózg a jego receptory występują niemal we wszystkich komórkach organizmu. Jego wzmożone wydzielanie związane jest przede wszystkim z mobilizacją zasobów energetycznych: intensywną glukoneogenezą, mobilizacją aminokwasów oraz uruchamianiem zapasów tłuszczu celem utrzymania w krwiobiegu wysokich poziomów glukozy, podstawowego dla organizmu źródła energii.

Z punktu widzenia ewolucyjnego mechanizm odpowiedzi stresowej jest adaptacyjny. Pozwala organizmowi na przetrwanie w warunkach niekorzystnych zmian w otaczającym środowisku. Jego nadrzędnym celem jest przygotowanie organizmu do obrony przed występującym zagrożeniem, niezależnie od tego, czy jest ono rzeczywiste, czy też tylko przez organizm antycypowane (Sapolsky, 2010). Efektem takiej reakcji jest, więc zawsze natychmiastowa mobilizacja zasobów energetycznych niezbędnych do obrony lub ucieczki. Ponieważ zasoby te są ograniczone można przypuszczać, że następstwem tej reakcji będzie również hamowanie wszelkich długofalowych i wysokoenergetycznych inwestycji organizmu, do których należy między innymi rozmnażanie (Sapolsky, 2010). W szczególności odbywa się to, kiedy bodźce stresowe oddziałują przez dłuższy czas (stres chroniczny). W takiej sytuacji zapotrzebowanie na energię związane z odpowiedzią na bodźce stresowe oraz utrzymywaniem podstawowych funkcji życiowych może przekraczać dostępne rezerwy energetyczne organizmu, czego rezultatem w dłuższej perspektywie jest ujemny bilans energetyczny (wypadkowa ilości energii przyswojonej ze środowiska i wydatkowanej na podtrzymanie fizjologii i aktywność fizyczną).

## **Oddziaływanie stresu na funkcje reprodukcyjne i wydzielanie steroidowych hormonów cyklu menstruacyjnego**

Supresja funkcji reprodukcyjnych w odpowiedzi na przedłużający się stres środowiskowy i ujemny bilans energetyczny jest szczególnie korzystna w przypadku samic, które ponoszą wysokie koszty reprodukcyjne (Ellison, 2003; Nepomnaschy i wsp., 2004). Model ten wspierają między innymi badania nad hamowaniem funkcji reprodukcyjnych u małp z rodzaju *Macaca* (Kaplan i wsp., 2010).



Do upośledzenia funkcji reprodukcyjnych na skutek stresu może również dochodzić gdy bilans energetyczny organizmu jest pozytywny. W odpowiedzi na przedłużający się stres stężenia kortyzolu pozostają stale podwyższone, co może prowadzić do „objadania się” jako biologicznej strategii radzenia sobie ze stresem i nadmiernego odkładania tkanki tłuszczowej. Jak wskazują wyniki badań nadmiar tkanki tłuszczowej może wpływać na wydzielanie estrogenów i progesteronu równie niekorzystnie, co jej niedostatek (Ziomkiewicz i wsp., 2008). Niewykluczony jest także hamujący wpływ stresu psychologicznego, niezależnie od stanu energetycznego, zademonstrowany w doświadczalnych badaniach na zwierzętach (Breen i Karsch, 2006) i postulowany w modelu Wassera i Place (Wasser i Place, 2001). Badacze Ci twierdzą, że bodźce stresowe uniemożliwiające wychowanie potomstwa – takie jak brak wsparcia społecznego czy lęk – mogą uruchamiać hamowanie funkcji reprodukcyjnych, niezależnie od zasobów energetycznych kobiety.

Stres może oddziaływać na wydzielanie steroidów reprodukcyjnych na dwóch poziomach. Na poziomie centralnego układu nerwowego wpływać może na wydzielanie GnRH z podwzgórza i gonadotropin LH i FSH z przysadki mózgowej (Ciechanowska i wsp., 2010). Na poziomie jajnika wpływać może bezpośrednio na wydzielanie estradiolu i progesteronu (Ferin, 1999). Zdecydowana większość badań poświęcona była do tej pory mechanizmom związanym z oddziaływaniem stresu na układ podwzgórze-przysadka, podczas gdy nieliczne badania poświęcone oddziaływaniu stresorów na wydzielanie hormonów jajnikowych przynoszą niejednoznaczne rezultaty. Efekt oddziaływania stresu na wydzielanie GnRH i gonadotropin zaobserwowano u wielu gatunków ssaków, w tym szczurów, myszy, owiec małą i ludzi. W odpowiedzi na długotrwałe podwyższone stężenia kortyzolu, generowane pod wpływem stresujących bodźców psychologicznych obserwowano zaburzenia rytmu wydzielania GnRH z podwzgórza oraz LH i FSH z przysadki oraz obniżone średnie stężenia tych hormonów (Ciechanowska i wsp., 2010).

Ten sam efekt wywoływał fizjologiczny stan stresu indukowany poprzez podawanie CRH i kortyzolu, przy czym mechanizm oddziaływania stresu na obu piętrach osi HPA był zupełnie inny. Ciekawych wyników w tym względzie dostarczyły badania Wagenmaker (Wagenmaker i wsp., 2009). Badacze ci wykazali, że hamowanie wydzielania hormonów poprzez kortyzol odbywa się jedynie na poziomie przysadki, podczas gdy na poziomie podwzgórza proces ten jest niezależny od wydzielania kortyzolu. Zaobserwowano także, że u małą poddawanych działaniu stresu, którym podano inhibitor CRH nie występowały zaburzenia rytmu wydzielania LH (Herod i wsp., 2011).

## Różnice indywidualne w odpowiedzi na stres

Uniwersalna z fizjologicznego punktu widzenia odpowiedź na stres wykazuje szeroki zakres zmienności osobniczej. Organizmy różnią się swoją reaktywnością tak, że u jednych stosunkowo niegroźne bodźce ze środowiska indukują masowy wyrzut kortykoidów do krwi, podczas gdy u innych nawet poważne zagrożenia powodują tylko nieznaczny wzrost ich produkcji. Można zatem spodziewać się, że te same bodźce stresowe – w zależności od indywidualnej reaktywności – będą wywierać różny wpływ na funkcje reprodukcyjne i wydzielanie steroidowych hormonów.

Różnice w odpowiedzi na bodźce stresowe udokumentowano w badaniach na zwierzętach laboratoryjnych dojrzałych i młodych (Meaney, 2001) oraz wśród ludzi dorosłych (Cacioppo i wsp., 1998) i dzieci (Flinn, 2009). Obecnie większość badaczy zagadnienia zgodna jest co do tego, że zmienność ta powstała w procesie ewolucji i ma znaczenie adaptacyjne. Wariancja odpowiedzi stresowej kształtuje się jako wypadkowa zmienności genetycznej, wpływu warunków środowiskowych w trakcie rozwoju osobniczego oraz interakcji obu tych czynników (Ellis i wsp., 2006). Może być więc wynikiem zarówno fenotypowej plastyczności, która pozwala przystosować się organizmowi do określonych warunków środowiska, jak i mutacji genów związanych z fizjologią odpowiedzi stresowej. W literaturze istnieje szereg dowodów na to, że oba mechanizmy mogą mieć istotny wpływ na kształtowanie się odpowiedzi stresowej. Badania prowadzone zarówno na zwierzętach laboratoryjnych, jak i w populacji ludzkiej wskazują, iż u osobników dorosłych wrażliwość na stres psychologiczny oraz intensywność odpowiedzi hormonalnej może być zależna od warunków wewnątrzmacicznych, w jakich przebiegał ich wczesny rozwój (Phillips i Jones, 2006). U dorosłych kobiet i mężczyzn o niskiej masie urodzeniowej, która jest pośrednim wskaźnikiem stresu prenatalnego, obserwowano podwyższone stężenia obwodowe kortyzolu, podwyższone stężenia kortyzolu w odpowiedzi na wydzielanie ACTH oraz podwyższoną podatność na stres w testach psychologicznych (Phillips i wsp., 2000). Wykazano ponadto, że zależność ta może być wspierana przez geny. Badani, u których stwierdzono jeden z haplotypów genu receptora glukokortykoidowego (GR) (homozygoty haplotypu 3) charakteryzowali się jednocześnie małymi rozmiary przy urodzeniu i podwyższonymi stężeniami kortyzolu bazalnego oraz indukowanej reakcją na stres (Rautanen i wsp., 2006). Podobnie istotne dla kształtowania się odpowiedzi stresowej są wczesne doświadczenia osobnicze w rozwoju postnatalnym. Negatywny efekt ostrego stresu psychologicznego na wielkość odpowiedzi stresowej i funkcje reprodukcyjne we wczesnych etapach rozwoju prenatalnego i postnatalnego zaobserwowano zarówno u zwierząt laboratoryjnych (Shamolina i wsp., 2010), jak i u człowieka (Bremner i wsp., 2007).

Poza czynnikami biologicznymi ważną rolę w kształtowaniu indywidualnej odpowiedzi stresowej u człowieka odgrywają czynniki natury psychologicznej. Jednym z nich

jest temperament, który może moderować zarówno subiektywnie odczuwany poziom stresu (Strelau, 2006), jak i fizjologiczną odpowiedź na niego. W badaniach związku pomiędzy temperamentem a kortyzolową odpowiedzią na bodziec stresowy wykazano, że osoby o wysoko nasilonej skłonności do unikania szkody oraz nisko nasilonej skłonności do poszukiwania nowości (według typologii Cloningera) charakteryzuje wysokie stężenie kortyzolu w odpowiedzi na stres (Tyrka i wsp., 2007). Podobne zależności obserwowano w przypadku cech neurotyzmu i ekstrawersji. Wysoko nasilony neurotyzm oraz nisko nasilona ekstrawersja związane są z podwyższonymi stężeniami kortyzolu w odpowiedzi na stres (Oswald i wsp., 2006). Temperament może również wpływać na strategię radzenia sobie ze stresem. Wykazano, że niektóre cechy temperamentalne, np. ekstrawersja i neurotyczność są związane z określonym stylem radzenia sobie ze stresem (Strelau, 2006). Jako tzw. temperamentalny czynnik ryzyka temperament predysponuje jednostki do patologicznych zmian w zachowaniu tak, że niekorzystne warunki środowiska prowadzą u tych osób do zaburzeń zachowania. Można zatem przypuszczać, że tylko u niektórych kobiet sytuacja stresowa, połączona z nieadekwatnym sposobem radzenia sobie, doprowadzi do wystąpienia stanu stresu i w konsekwencji, zaburzeń w wydzielaniu hormonów reprodukcyjnych.

## Stres psychospołeczny a wydzielanie estrogenów i progesteronu

W wielu pracach teoretycznych i przeglądowych postulowany jest bezpośredni wpływ stresu psychospołecznego na wydzielanie estradiolu i progesteronu. Zależnością tą jednak zajmowano się bezpośrednio tylko w niewielu badaniach. Ich wyniki różnią się w zależności od rodzaju badania (obserwacyjne vs eksperymentalne), rodzaju zastosowanych bodźców stresowych (m.in. odosobnienie, unieruchomienie, przenoszenie z klatki do klatki w przypadku zwierząt, testy mentalne lub egzaminy w przypadku ludzi) i czasu ekspozycji (krótkotrwały stres ostry vs stres przewlekły). Dodatkowo, w większości z nich problem indywidualnej reaktywności w odpowiedzi na stres nie jest podejmowany w ogóle. Badacze najczęściej zaniedbują istnienie ważnego czynnika, który może w rozmaity sposób kształtować opisywaną zależność. Trudno na podstawie tych badań dokonać jednoznacznych rozstrzygnięć na temat roli stresu jako czynnika kształtującego zmienność w stężeniach steroidowych hormonów cyklu menstruacyjnego.

Na podstawie adaptacyjnych modeli oddziaływania stresu na funkcje reprodukcyjne, opisanych w niniejszym opracowaniu, można przewidywać, że stres ostry działający w krótkim okresie nie powinien wywoływać zmian w wydzielaniu estradiolu i progesteronu oraz, że stres przewlekły (chroniczny), działający zwłaszcza w powiązaniu ze strezorami fizycznymi będzie hamował wydzielanie tych hormonów. Przedstawione poniżej wyniki badań zdają się przynajmniej częściowo potwierdzać te przewidywania.

Badania nad wpływem krótkotrwałego stresu ostrego na sekrecję estrogenów i progesteronu nie przynoszą jednoznacznych rezultatów. W odpowiedzi na ostry stres krótkotrwały u samic laboratoryjnych gryzoni, owiec i małp obserwowano zarówno wzmogoną (Purdy i wsp., 1991; Shors i wsp., 1999), jaki i zahamowaną (Breen i Karsch, 2006; Donadio i wsp., 2007; Xiao i wsp., 2002) produkcję tych hormonów. Podobnie niejednoznaczne rezultaty uzyskano w przypadku kobiet. Tak na przykład, u młodych kobiet, które wykonywały skomplikowane zadania mentalne przed oceniającą komisją (test TSST – *Trier Social Stress Test*) nie wykazano żadnych zmian w stężeniach progesteronu i estradiolu w próbkach śliny pobranych 10 i 25 minut po wykonaniu zadania (Schoofs i Wolf, 2011). Nie obserwowano również, żadnych zmian w stężeniach tych hormonów u kobiet przygotowujących się do egzaminu na studia medyczne, u których próbki śliny pobierano codziennie przez czas trwania dwu kolejnych cykli menstruacyjnych w okresie przed i po egzaminie (Ellison i wsp., 2007). Z kolei w małej grupie kobiet, które przystępowały do egzaminu doktorskiego wykazano wzrost stężeń pochodnej progesteronu – allopregnanediolu w próbkach krwi pobranych w trakcie egzaminu (Droogleever Fortuyn i wsp., 2004).

Bardziej jednoznaczne wyniki badań u zwierząt i człowieka zaobserwowano natomiast w przypadku narażenia na stres przewlekły. Stres ten, zwłaszcza w połączeniu z innymi stresorami natury fizycznej lub niskim statusem w hierarchii społecznej powoduje zahamowanie prawidłowych cykli reprodukcyjnych i obniżenie stężeń estradiolu i progesteronu u małp z rodzaju *Macaca* (Bethea i wsp., 2008; Kaplan i wsp., 2010; Xiao i Xia-Zhang, 2002) oraz u owiec (Breen i Karsch, 2006). Badania poświęcone temu zagadnieniu u kobiet wskazują również na negatywny wpływ stresu psychospołecznego na wydzielanie estradiolu i progesteronu. I tak na przykład Nepomnaschy i współpracownicy (2004) zademonstrowali podwyższone stężenia FSH i LH fazy lutealnej cyklu menstruacyjnego w odpowiedzi na podwyższone stężenia kortyzolu związane z codziennym stresem u kobiet wiejskich w populacji gwatemalskiej. W odpowiedzi na stres u kobiet tych zaobserwowano również obniżone stężenia progesteronu w środkowej części fazy lutealnej i niezmiennione stężenia estradiolu. Holsen i współpracownicy (2011) zademonstrowali znacząco obniżone stężenia estradiolu w folikularnej fazie cyklu u kobiet dotkniętych depresją (*Major Depressive Disorder*) w porównaniu z kobietami z grupy kontrolnej. U kobiet tych zanotowano natomiast wyższe stężenia progesteronu. Podobne efekty obserwowano u chińskich pracownic tkalni. U kobiet narażonych na wyższy poziom stresu związanego z pracą, obserwowano podwyższone stężenia FSH i obniżone stężenia estradiolu (Yao i wsp., 2009). Jedynie w badaniach Ellisona i współpracowników (2007) nie zaobserwowano związku pomiędzy codziennym stresem psychologicznym a wydzielaniem steroidowych hormonów cyklu menstruacyjnego. Stężenia tych hormonów mierzono w próbkach śliny pochodzących z jednego pełnego cyklu menstruacyjnego i porównywano

w czterech grupach kobiet znacząco różniących się poziomem stanu lęku, który często uważany jest za wyznacznik subiektywnie odczuwanego stresu psychospołecznego.

## Podsumowanie

Pomimo że w wielu pracach teoretycznych i przeglądowych dotyczących oddziaływania stresu psychospołecznego na funkcje reprodukcyjne postuluje się istotny jego wpływ na wydzielanie estradiolu i progesteronu (Breen i Karsch, 2006; Ferin, 1999; Wasser i Place, 2001), badania obserwacyjne i eksperymentalne nie dają jednoznacznych wyników. Jednym z możliwych wyjaśnień takiego stanu rzeczy jest niemal zupełnie ignorowanie zagadnienia indywidualnej zmienności w odpowiedzi na stres. Jak wykazano, czynniki kształtujące tę zmienność mogą mieć znaczenie nie tylko dla samej reaktywności na bodźce stresowe, ale mogą również kształtować zmienność w stężeniach hormonów reprodukcyjnych. Z punktu widzenia praktycznego identyfikacja tych czynników i poznanie ich wzajemnych interakcji może zaowocować wyróżnieniem specyficznych grup ryzyka kobiet podatnych na oddziaływanie stresu psychospołecznego w zakresie funkcji reprodukcyjnych. Perspektywa ta wydaje się być niezwykle istotna zwłaszcza w perspektywie badań nad zaburzeniami płodności i chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Adaptacyjne modele oddziaływania różnego rodzaju stresorów na funkcje reprodukcyjne u kobiet zakładają głównie ich hamujący efekt (Ellison, 2003; Nepomnaschy i wsp., 2004; Wasser i Place, 2001), podczas gdy w przytoczonych powyżej badaniach obserwuje się zarówno efekt hamujący, jak i pobudzający a także brak jakiegokolwiek oddziaływania stresu psychospołecznego na wydzielanie estradiolu i progesteronu. Wydaje się, że najbliższy obserwacjom jest model zaproponowany przez Ellisona (2003) i uzupełniony przez Nepomnaschy'ego (Nepomnaschy i wsp., 2004) zakładający hamowanie funkcji reprodukcyjnych w odpowiedzi na dowolny stresor świadczący o zmniejszającej się dostępności zasobów energetycznych w środowisku. Model ten dobrze wyjaśnia wyniki badań obserwacyjnych prowadzonych u kobiet (Nepomnaschy i wsp., 2004) i samic małp (Betha i Cameron, 2008), w których stres psychospołeczny obniżał stężenia steroidów, w warunkach towarzyszącego mu stresu energetycznego. Na jego podstawie nie można jednak wnioskować o bezpośrednim wpływie stresu psychospołecznego na wydzielanie estradiolu i progesteronu. Możliwe jest bowiem, że zaobserwowany w badaniach efekt inhibicji związany był tylko i wyłącznie z działaniem stresorów fizycznych. Oba rodzaje stresorów wywołują ten sam efekt podwyższonego wydzielania kortyzolu, często mogą być ze sobą powiązane i z tego powodu trudne do rozróżnienia. Coraz więcej badań wskazuje jednak na to, że mogą one aktywować różne ośrodki nerwowe i powodować różne konsekwencje fizjologiczne (Pacac, 2001).

Kontynuując pracę nad poznaniem wpływu stresu na kształtowanie zmienności w poziomach hormonów jajnikowych u kobiet konieczne jest, zatem ściślejsze rozróżnienie bodźców stresowych i kontrolowanie ich wpływu oddzielnie na tyle, na ile jest to możliwe.

## Literatura

1. Bethea, C. L., Centeno, M. L., Cameron, J. L. (2008). Neurobiology of stress-induced reproductive dysfunction in female macaques. *Mol Neurobiol*, 38, 199–230.
2. Breen, K. M., Karsch, F. J. (2006). New insights regarding glucocorticoids, stress and gonadotropin suppression. *Front Neuroendocrinol*, 27, 233–245.
3. Bremner, D., Vermetten, E., Kelley, M. E. (2007). Cortisol, dehydroepiandrosterone, and estradiol measured over 24 hours in women with childhood sexual abuse-related posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis*, 195, 919–927.
4. Cacioppo, J. T., Berntson, G. G., Malarkey, W. B. i wsp. (1998). Autonomic, neuroendocrine, and immune responses to psychological stress: the reactivity hypothesis. *Ann N Y Acad Sci*, 840, 664–673.
5. Ciechanowska, M., Lapot, M., Mateusiak, K. i wsp. (2010). Neuroendocrine regulation of GnRH release and expression of GnRH and GnRH receptor genes in the hypothalamus-pituitary unit in different physiological states. *Reprod Biol*, 10, 85–124.
6. Donadio, M. V. F., Kunrath, A., Corezola, K. L. i wsp. (2007). Effects of acute stress on the day of proestrus on sexual behavior and ovulation in female rats: participation of the angiotensinergic system. *Physiol Behav*, 92, 591–600.
7. Droogleever Fortuyn, H. A., Broekhoven, F., van Span, P. N. i wsp. (2004). Effects of PhD examination stress on allopregnanolone and cortisol plasma levels and peripheral benzodiazepine receptor density. *Psychoneuroendocrinology*, 29, 1341–1344.
8. Ellis, B., Jackson, J., Boyce, W. (2006). The stress response systems: Universality and adaptive individual differences. *Dev Rev*, 26, 175–212.
9. Ellison, P. T. (2003). Energetics and reproductive effort. *Am J Hum Biol*, 15, 342–351.
10. Ellison, P.T., Lipson, S. F., Jasienska, G. i wsp. (2007). Moderate anxiety, whether acute or chronic, is not associated with ovarian suppression in healthy, well-nourished, Western women. *Am J Phys Anthropol*, 134, 513–519.
11. Ferin, M. (1999). Stress and the Reproductive Cycle. *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 1768–74.
12. Flinn, M. V. (2009). Are cortisol profiles a stable trait during child development? *Am J Hum Biol*, 21, 769–771.
13. Herod, S. M., Pohl, C. R., & Cameron, J. L. (2011). Treatment with a CRH-R1 antagonist prevents stress-induced suppression of the central neural drive to the reproductive axis in female macaques. *Am J Physiol*, 300, E19–27.

14. Holsen, L. M., Spaeth, S. B., Lee, J.-H. i wsp. (2011). Stress response circuitry hypoactivation related to hormonal dysfunction in women with major depression. *J Affect Disord*, 131, 379–387.
15. Hrdy, S. B. (2009). Meet the Alloparents. *Mothers and others: the evolutionary origins of mutual understanding* (175–208). Cambridge: Harvard University Press.
16. Hulanicka, B., Gronkiewicz, L., Koniarek, J. (2001). Effect of familial distress on growth and maturation of girls: a longitudinal study. *Am J Hum Biol*, 13, 771–776.
17. Jasienska, G., Ellison, P. T. (2004). Energetic factors and seasonal changes in ovarian function in women from rural Poland. *Am J Hum Biol*, 16, 563–580.
18. Kaplan, J. R., Chen, H., Appt, S. E. i wsp. (2010). Impairment of ovarian function and associated health-related abnormalities are attributable to low social status in premenopausal monkeys and not mitigated by a high-isoflavone soy diet. *Hum Reprod*, 25, 3083–3094.
19. Lazarus, R. S., Folkman, S. (1984). The Stress Concept in the Life Science. *Stress, appraisal, and coping* (1–21). New York: Springer Publishing Company.
20. Meaney, M. J. (2001). Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annu Rev Neurosci*, 24, 1161–1192.
21. Nepomnaschy, P. A., Sheiner, E., Mastorakos, G. i wsp. (2007). Stress, immune function, and women's reproduction. *Ann N Y Acad Sci*, 1113, 350–364.
22. Nepomnaschy, P. A., Welch, K. B., McConnell, D. S. i wsp. (2006). Cortisol levels and very early pregnancy loss in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103, 3938–3942.
23. Nepomnaschy, P. A., Welch, K., McConnell, D. i wsp. (2004). Stress and female reproductive function: a study of daily variations in cortisol, gonadotrophins, and gonadal steroids in a rural Mayan population. *Am J Hum Biol*, 16, 523–532.
24. Oswald, L. M., Zandi, P., Nestadt, G. i wsp. (2006). Relationship between cortisol responses to stress and personality. *Neuropsychopharmacology*, 31, 1583–1591.
25. Pacak, K. (2001). Stressor Specificity of Central Neuroendocrine Responses: Implications for Stress-Related Disorders. *Endocr Rev*, 22, 502–548.
26. Phillips, D. I. W., Jones, A. (2006). Fetal programming of autonomic and HPA function: do people who were small babies have enhanced stress responses? *J Physiol (Lond)*, 572, 45–50.
27. Phillips, D. I., Walker, B. R., Reynolds, R. M. i wsp. (2000). Low birth weight predicts elevated plasma cortisol concentrations in adults from 3 populations. *Hypertension*, 35, 1301–1306.
28. Purdy, R. H., Morrow, A. L., Moore, P. H. i wsp. (1991). Stress-induced elevations of gamma-aminobutyric acid type A receptor-active steroids in the rat brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 88, 4553–4557.
29. Rautanen, A., Eriksson, J. G., Kere, J. i wsp. (2006). Associations of body size at birth with late-life cortisol concentrations and glucose tolerance are modified by haplotypes of the glucocorticoid receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab*, 91, 4544–4551.
30. Sapolsky, R. (2010). Dlaczego zebry nie mają wrzodów? Dlaczego zebry nie mają wrzodów? *Psychofizjologia stresu* (11–27). Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN.

31. Schoofs, D., Wolf, O. T. (2011). Are salivary gonadal steroid concentrations influenced by acute psychosocial stress? A study using the Trier Social Stress Test (TSST). *Int J Psychophysiol*, 80, 36–43.
32. Shamolina, T. S., Pivina, S. G., Ordyan, N. E. (2010). Changes in the activity of hypophyseal-adrenocortical and reproductive systems in prenatally stressed female rats during aging. *Neurosci Behav Physiol*, 40, 1017–1022.
33. Shors, T. J., Pickett, J., Wood, G. i wsp. (1999). Acute stress persistently enhances estrogen levels in the female rat. *Stress*, 3, 163–171.
34. Strelau, J. (2006). Temperament jako moderator zjawisk związanych ze stresem. *Temperament jako regulator zachowania* (150–175) Gdańsk: Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne.
35. Tyrka, A. R., Wier, L. M., Anderson, G. M. i wsp. (2007). Temperament and response to the Trier Social Stress Test. *Acta Psychiatr Scand*, 115, 395–402.
36. Wagenmaker, E. R., Breen, K. M., Oakley, A. E. i wsp. (2009). Psychosocial stress inhibits amplitude of gonadotropin-releasing hormone pulses independent of cortisol action on the type II glucocorticoid receptor. *Endocrinology*, 150, 762–769.
37. Wasser, S.K., Place, N. (2001). Reproductive filtering and the social environment. P. Ellison, *Reproductive Ecology and Human Evolution* (137–151) Hawthorne: NY: Aldine de Gruyter.
38. Xiao, E., Xia-Zhang, L, F. M. (2002). Inadequate Luteal Function Is the Initial Clinical Cyclic Defect in a 12-Day Stress Model that Includes a Psychogenic Component in the Rhesus Monkey. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 2232–2237.
39. Yao, S. Q., Wu, Q. F., Yang, J. Y. i wsp. (2009). Effect of occupational stress on menses and sex hormones of female knitting workers. *Chinese journal of industrial hygiene and occupational diseases*, 27, 716–720.
40. Ziomkiewicz, A., Ellison, P T, Lipson, S. F. i wsp. (2008). Body fat, energy balance and estradiol levels: a study based on hormonal profiles from complete menstrual cycles. *Hum Reprod*, 23, 2555–2563.



# *Koszty reprodukcji a stan zdrowia i długość życia kobiet*

Ilona Nenko<sup>1</sup>, Grażyna Jasińska<sup>1\*</sup>

## **Streszczenie**

W sytuacji ograniczonego dostępu do zasobów im więcej energii i składników odżywczych jest przekazywanych na procesy reprodukcyjne, tym mniej zostaje na potrzeby innych funkcji metabolicznych. Gdy ciąży i laktacje powtarzają się wielokrotnie w ciągu życia, okresy te mogą charakteryzować się niedoinwestowaniem w energię i składniki odżywcze wielu funkcji fizjologicznych i metabolicznych. W związku z tym oczekiwany jest negatywny wpływ wysokiej płodności na stan odżywienia matki, a w perspektywie długoterminowej – zwiększona podatność na choroby i ostatecznie zredukowana długość życia.

Wiele badań wskazuje na istnienie negatywnej zależności pomiędzy liczbą dzieci a wskaźnikami antropometrycznymi u kobiet z krajów rozwijających się (tzw. syndrom wycieńczenia matczyngo). Natomiast wśród kobiet z krajów rozwiniętych obserwowana jest zależność odwrotna tzn. wraz ze wzrostem liczby dzieci wzrasta masa ciała i BMI kobiet. Zatem kobiety nie ponoszą kosztów reprodukcji w rozumieniu syndromu matczyngo wycieńczenia. Jednakże można sądzić, że zwiększanie masy ciała i BMI wraz z kolejnymi ciążami, prowadzące w dłuższym okresie czasu do nadwagi lub otyłości, może być postrzegane we współczesnych populacjach jako koszt reprodukcji, ponieważ nadwaga zwiększa ryzyko wielu chorób cywilizacyjnych. Ponadto obserwuje się gorszy stan zdrowia i wyższe ryzyko zgonu wśród kobiet, które mają wysoką płodność zarówno w populacjach historycznych, jak i współczesnych.

*Słowa kluczowe: reprodukcja, dzietność, płodność, stan zdrowia, otyłość, długość życia*

## *Costs of reproduction in relation to health status and life span in women*

### **Abstract**

Reproduction is energetically and physiologically costly. When resources are limited, the more energy and nutrients are invested in reproduction, the less can be invested in metabolic functions. Repeated reproductive events may have negative effects for physiology and metabolism due to the lack of energy and necessary nutrients. Therefore, a negative relationship between reproduction and subsequent nutritional status of a woman, and in longer perspective, higher risk of several diseases, and higher overall mortality can be expected.

Several studies documented a negative relationship between reproduction and maternal nutritional status in economically developing countries (described as Maternal Depletion Syndrome). However, among populations from developed countries, the reverse relationship was observed i.e. the more children a woman had the higher was her body mass and body mass index. This indicates, that well

---

\* 1 – Zakład Epidemiologii i Badań Populacyjnych, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński.

nourished women do not pay costs of reproduction in terms of maternal depletion syndrome, but because weight gain may lead to being overweight or obesity, an increase in body mass as a consequence of reproduction may be considered a reproductive cost in many modern populations. Being overweight is a well established risk factor for many lifestyle diseases. Furthermore, deterioration in health status as well as a higher mortality rate in women with high fertility was observed in both historical and contemporary populations.

*Key words: reproduction, parity, health status, obesity, longevity*

## Wprowadzenie

Reprodukcja jest kosztowna pod względem energetycznym i fizjologicznym. Średnie wymagania energetyczne w I, II i III trymestrze ciąży wynoszą odpowiednio 90, 290 i 470 kcal dziennie (Butte i King, 2005). Karmienie piersią jest jeszcze większym obciążeniem energetycznym niż ciąża (Dufour i Sauther, 2002). Energetyczny koszt karmienia piersią zależy zarówno od wieku dziecka (Rashid i Ulijaszek, 1999), jak i częstości karmienia, jednakże średnio szacowany jest na poziomie 626 kcal dziennie (Butte i King, 2005). W sytuacji ograniczonego dostępu do zasobów im więcej energii i składników odżywczych jest przekazywanych na procesy reprodukcyjne, tym mniej może być inwestowanych na potrzeby innych funkcji metabolicznych. W konsekwencji niedoinwestowanie tych funkcji może przyspieszać procesy starzenia się organizmu, co może doprowadzić do wcześniejszego zgonu (Kirkwood i wsp., 2000).

U kobiet w okresie reprodukcyjnym energia rozdzielana jest pomiędzy podtrzymanie funkcji fizjologicznych (m.in. aktywność układów krążenia, nerwowego i odpornościowego), aktywność fizyczną, jak również termoregulację i reprodukcję. Energia przeznaczona na reprodukcję zużywana jest na pokrycie kosztów cykli menstruacyjnych, ciąży i laktacji, a także do opieki nad dzieckiem (Jasińska, 2001). W sytuacji ograniczonego dostępu do zasobów te dwie główne funkcje organizmu, tj. podtrzymanie fizjologii niereprodukcyjnej i reprodukcyjnej, konkurują o te same zasoby. W związku z tym przeznaczenie większych zasobów na reprodukcję jednocześnie pociąga za sobą zmniejszenie zasobów potrzebnych do podtrzymania innych funkcji fizjologicznych. Oznacza to, że gdy ciąży i laktacje powtarzają się wielokrotnie w ciągu życia kobiety, to te same okresy mogą charakteryzować się niedoinwestowaniem w energię i składniki odżywcze wielu ważnych funkcji fizjologicznych. Z tego powodu oczekiwany jest negatywny wpływ posiadania dzieci na stan odżywienia matki, a w perspektywie długoterminowej zwiększona podatność na choroby i ostatecznie zredukowana długość życia.

## Stan odżywienia

Po raz pierwszy tzw. syndrom wycieńczenia matczynego (ang. *Maternal Depletion Syndrome*) opisano wśród mieszkanek Nowej Gwinei, gdzie połączenie bardzo ubogiej diety z dużym wysiłkiem fizycznym kobiet oraz długotrwałym okresem reprodukcyjnym, w którym czas laktacji trwał jednorazowo do trzech lat, skutkowało wycieńczeniem organizmu (Jelliffe i Maddocks, 1964). W kolejnych badaniach potwierdzono negatywny związek pomiędzy liczbą dzieci a masą ciała (Kirchengast, 2000; Huffman i wsp., 1985), wskaźnikiem masy ciała (ang. *Body Mass Index*, BMI; (Gibson i Mace, 2002) oraz zawartością tkanki tłuszczowej u kobiet (Little i wsp., 1992).

W wielu badaniach potwierdzono negatywny związek pomiędzy długością okresu karmienia piersią a stanem odżywienia kobiety, zwłaszcza w połączeniu z ubogą energetycznie dietą (m.in. Tracer, 1991; Alam i wsp., 2003). Jednakże związek ten potwierdzono także w badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych wśród dobrze odżywionych kobiet (Dewey i wsp., 1993). Kobiety karmiące piersią przez okres 12 miesięcy obniżyły swoją masę ciała o 4 kg, pomimo że nie stosowały diety mającej na celu jej redukcję. Z opublikowanych przeglądów badań wynika, iż w wielu populacjach obserwowano negatywne zmiany masy ciała spowodowane laktacją, jednakże w innych stwierdzono wzrost masy ciała u kobiet karmiących (Fraser i Grimes, 2003).

Istnieją również badania wskazujące na brak związku pomiędzy historią reprodukcyjną a stanem odżywienia kobiet mimo niskiej kaloryczności ich diety. Przykładem są badania przeprowadzone wśród kobiet z Keneby w Gambii oraz z Matlab w Bangladeszu, wśród których liczba dzieci nie była związana z redukcją masy ciała, mimo ubogiej energetycznie diety (Prentice i wsp., 1981). Jeden ze wskazywanych mechanizmów umożliwia obniżenie wymagań energetycznych metabolizmu podstawowego u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią, co pozwala na przekazanie zaoszczędzonej w ten sposób energii na procesy związane z ciążą (Prentice i wsp., 1989) i laktacją (Lunn, 1994). Badania potwierdzają, że pomimo iż przewidywania wskazują na wzrost metabolizmu podstawowego w czasie ciąży o około 20%, w niektórych populacjach obserwuje się redukcję metabolizmu podstawowego w czasie ciąży (Prentice i wsp., 1989).

## Ryzyko wystąpienia nadwagi i otyłości

W przeciwieństwie do krajów rozwijających się, w wielu populacjach krajów rozwiniętych ekonomicznie zaobserwowano pozytywny związek pomiędzy liczbą dzieci a BMI (m.in. Harris i wsp., 1997; Lawlor i wsp., 2003; Lao i wsp., 2006; Koch i wsp., 2008) oraz masą ciała matek (Lahmann i wsp., 2000). Badania wskazują, że z każdą ciążą kobiety w wielu populacjach zwiększają swoją masę ciała od 0,4 do 3 kg (Harris

i Ellison, 1997). Bastian i wsp. (2005) analizując wszystkie kobiety, włączając kobiety bezdzietne, wykazali, że każde kolejne dziecko jest związane ze wzrostem ryzyka otyłości matki o 11%.

W badaniach zwracano uwagę także na wskaźnik taliowo-biodrowy (ang. *Waist-to-Hip Ratio*, WHR), którego wzrost jest istotnym czynnikiem ryzyka, chorób układu krążenia (Sehested i wsp., 2010), jak i cukrzycy (Carey i wsp., 1997). U kobiet z USA wykazano, iż WHR wzrastał wraz z liczbą dzieci po uwzględnieniu w analizach BMI kobiet (Lassek i Gaulin, 2006). Wzrost koncentracji tkanki tłuszczowej wokół talii wraz ze wzrostem liczby dzieci zaobserwowano także wśród kobiet brazylijskich (Rodrigues i Da Costa, 2001), chilijskich (Koch i wsp., 2008), meksykańskich (Ness, 1995), szwedzkich (Lahmann i wsp., 2000), brytyjskich (Lawlor i wsp., 2003), chińskich (Lao i wsp., 2006) oraz pochodzenia afrykańskiego mieszkających w Stanach Zjednoczonych (Smith i wsp., 1994). Natomiast nie stwierdzono związku pomiędzy liczbą dzieci a WHR w wiejskiej populacji Beskidu Wyspowego (Nenko i Jasińska, 2009).

## Stan zdrowia

W dłuższej perspektywie czasu zmiany zachodzące w organizmie kobiet na skutek wielu ciąż mogą wpłynąć na pogorszenie się stanu zdrowia kobiety. Jednym z mierników stanu zdrowia jest jego samoocena, szeroko stosowana w badaniach epidemiologicznych (Eriksson i wsp., 2001). Pomimo swego subiektywizmu, jest ona niezależnym predyktorem umieralności w wielu populacjach (Idler i Benyamini, 1997). Ponadto samoocena stanu zdrowia jako wskaźnik dynamiczny, obejmuje sferę objawów chorób być może jeszcze niezdiagnozowanych przez lekarza.

Wśród amerykańskich kobiet powyżej 50 roku życia, te które urodziły sześcioro lub więcej dzieci, w porównaniu z kobietami bezdzietnymi, a także mającymi jedno lub dwoje dzieci, miały gorszą samoocenę stanu zdrowia oraz częściej zgłaszały gorszą kondycję fizyczną po uwzględnieniu wieku, poziomu wykształcenia oraz sytuacji ekonomicznej (Kington i wsp., 1997). Urodzenie pierwszego dziecka przed 23 rokiem życia oraz posiadanie więcej niż czworga dzieci zwiększało szansę wystąpienia u kobiet po 50 roku życia fizycznych upośledzeń oraz niższej samooceny stanu zdrowia (Grundy i Holt, 2000). Jednakże, badania wykonane na populacji kobiet pochodzących z północnych Niemiec wykazało, że kobiety mające czworo i więcej dzieci częściej oceniały swoje zdrowie jako bardzo dobre w porównaniu do kobiet mających dwoje dzieci (Hank, 2010).

## Ryzyko zachorowania i zgonu z powodu cukrzycy i chorób układu krążenia

Wśród kobiet pochodzących z krajów rozwiniętych ekonomicznie duża liczba dzieci, oprócz zwiększenia ryzyka wystąpienia nadwagi i otyłości, wiąże się także ze wzrostem ryzyka zachorowania na cukrzycę typu II oraz choroby układu krążenia. Simmons i wsp. (2006) wykazali, że kobiety posiadające pięcioro i więcej dzieci miały o 28% wyższe ryzyko zachorowania na cukrzycę niż kobiety mające czworo lub troje dzieci i 35% wyższe ryzyko w porównaniu do kobiet mających jedno lub dwoje dzieci. Ponadto wieloródki częściej umierały z powodu cukrzycy w porównaniu do całej populacji kobiet (Hinkula i wsp., 2006). Istnieją również wyniki badań wskazujące na wzrost ryzyka zachorowania na cukrzycę wśród kobiet bezdzietnych w porównaniu do kobiet mających dzieci (Hanley i wsp., 2002), co sugeruje, że włączenie tych kobiet do analiz może być powodem braku istotnej zależności pomiędzy dzietnością a ryzykiem zachorowania na cukrzycę (Jasienska, 2009). Zwiększona zachorowalność na cukrzycę typu II wśród kobiet bezdzietnych może być spowodowana wcześniejszymi problemami z nietolerancją glukozy, czego wynikiem mogły być problemy z płodnością.

Szansa wystąpienia chorób układu krążenia u kobiet po menopauzie była o 36% wyższa wśród kobiet mających dzieci w porównaniu do kobiet bezdzietnych, a z każdym kolejnym dzieckiem szansa wystąpienia chorób układu krążenia wzrastała o 10%, po uwzględnieniu czynników potencjalnie zakłócających tę zależność (Humphries i wsp., 2001). Lawlor i wsp. (2003) zaobserwowali, że wśród kobiet mających co najmniej dwoje dzieci, szansa wystąpienia chorób układu krążenia wzrastała o 22% z każdym kolejnym dzieckiem. Podobnie wśród kobiet z Finlandii mających pięcioro dzieci przyczyną zgonu częściej były choroby układu krążenia niż wśród ogółu populacji kobiet (Hinkula i wsp., 2006). Jednakże są też badania, w których nie stwierdzono związku pomiędzy liczbą dzieci a ryzykiem zachorowania (Hardy i wsp., 2007) oraz ryzykiem zgonu (Koski-Rahikkala i wsp., 2006) z powodu chorób układu krążenia wśród kobiet.

## Ryzyko wystąpienia nowotworów reprodukcyjnych

Wielokrotnie wykazano, że wczesny wiek urodzenia pierwszego dziecka, posiadanie dużej liczby dzieci, jak i długi okres karmienia piersią, obniżają ryzyko zachorowania na tzw. nowotwory reprodukcyjne będące nowotworami hormonozależnymi. Im niższe całościowe stężenie hormonów płciowych, tym niższe ryzyko zachorowania na raka piersi, jajników i endometrium. Bezdzietne kobiety mają wyższe ryzyko raka piersi w porównaniu z kobietami posiadającymi dzieci (MacMahon, 2006; Mettlin, 1999; Key i wsp., 2001). Porównując kobiety mające czworo lub pięcioro dzieci z kobietami

bezdzielnymi, zauważono 50% redukcję ryzyka u kobiet posiadających potomstwo (Kelsey i wsp., 1993). Wiele badań potwierdziło ochronny wpływ liczby dzieci na ryzyko zachorowania na raka piersi (Hinkula i wsp., 2006; Lambe i wsp., 1998; Reeves i wsp., 2009), na przykład wśród szwedzkich kobiet urodzenie kolejnego dziecka było związane z obniżeniem szansy zachorowania na raka piersi o 15% w wieku 50–74 lat (Magnusson i wsp., 1999), a w Finlandii kobiety mające ośmioro lub dziewięcioro dzieci miały obniżone ryzyko zachorowania na raka piersi o około 30% w porównaniu do kobiet mających pięcioro dzieci (Hinkula i wsp., 2001).

Ryzyko zachorowania na raka piersi wzrasta również ze wzrostem wieku urodzenia pierwszego dziecka (MacMahon, 2006; Key i wsp., 2001; Reeves i wsp., 2009). W międzynarodowych badaniach kliniczno-kontrolnych udowodniono, że kobiety, które pierwsze dziecko urodziły, zanim ukończyły 20 lat, średnio o połowę rzadziej chorowały na raka piersi w porównaniu do kobiet bezdzietnych (Pike i wsp., 1993). Natomiast kobiety, które urodziły pierwsze dziecko po 30 (Hinkula i wsp., 2001) lub 35 roku życia (Lambe i wsp., 1998), miały wyższą szansę zachorowania na raka piersi w porównaniu do kobiet, które pierwsze dziecko urodziły przed 20 rokiem życia, a także w porównaniu do kobiet bezdzietnych (Kelsey i wsp., 1993; Pike i wsp., 1993).

Dzietność jest także związana z obniżeniem ryzyka zachorowania i zgonu z powodu raka endometrium (Hinkula i wsp., 2006; Hinkula i wsp., 2002; Kvåle i wsp., 1994; Løchen i Lund, 1997). Kobiety posiadające czworo i więcej dzieci miały o 39% mniejsze ryzyko zachorowania na raka endometrium w porównaniu do kobiet mających jedno dziecko (Dossus i wsp., 2010). Jednakże, w przeciwieństwie do ryzyka zachorowania na raka piersi, wczesny wiek urodzenia pierwszego dziecka zwiększa ryzyko zachorowania na raka endometrium. Kobiety, które urodziły swoje pierwsze dziecko po 30 roku życia, miały o 42% niższe ryzyko zachorowania na raka endometrium w porównaniu do kobiet, które pierwsze dziecko urodziły przed 20 rokiem życia (Hinkula i wsp., 2002). Podobnie w norweskim badaniu wykazano, że kobiety, które pierwsze dziecko urodziły po 35 roku życia, miały o 47% mniejsze ryzyko zgonu z powodu raka endometrium macicy w porównaniu do kobiet, które pierwsze dziecko urodziły przed 19 rokiem życia (Løchen i Lund, 1997).

Wzrost liczby dzieci jest także związany z obniżeniem ryzyka zachorowania na raka jajników (Hinkula i wsp., 2006; Kvåle i wsp., 1994; Titus-Ernstoff i wsp., 2001). Kobiety posiadające dzieci miały o 29% niższe ryzyko zachorowania na raka jajników w porównaniu do kobiet bezdzietnych, a każde kolejne dziecko obniżało ryzyko zachorowania o 10% (Braem i wsp., 2010). Ponadto wśród włoskich kobiet wykazano, że ryzyko zachorowania na raka jajników jest mniejsze o 40% i 50% odpowiednio dla kobiet posiadających troje oraz czworo i więcej dzieci w porównaniu do kobiet bezdzietnych (Chiapparino i wsp., 2001). U kobiet norweskich każde dziecko obniżało ryzyko zachorowania na raka jajników o 19% (Hans-Olov i wsp., 1995).

## Długość życia

Wielokrotnie obserwowano nieliniowy związek pomiędzy liczbą dzieci a ryzykiem zgonu wśród kobiet lub wyższe ryzyko zgonu dla kobiet bezdzietnych w porównaniu do kobiet mających dzieci. Wśród izraelskich kobiet po 45 roku życia najniższe ryzyko zgonu występowało u kobiet mających dwoje dzieci, a kobiety bezdzietne i mające więcej niż dwoje dzieci wykazywały wyższe ryzyko zgonu (Manor i wsp., 2000; Jaffe i wsp., 2009). Ponadto kobiety bezdzietne miały wyższe ryzyko zgonu niż kobiety mające dzieci (Grundy i Tomassini, 2005; Grundy i Kravdal, 2008).

Wśród kobiet z Utah (Gagnon i wsp., 2009), w wiejskiej populacji polskiej (Jurków, Beskid Wyspowy) (Jasienska i wsp., 2006), oraz brytyjskiej arystokracji (Doblhammer i Oeppen, 2003) liczba dzieci była negatywnie związana z długością życia matek. Zgon męża może wzmacniać zależność pomiędzy liczbą dzieci i długością życia matki. Badanie przeprowadzone na historycznych danych dla populacji ze Szwecji, Belgii i Holandii wskazuje, że największy negatywny wpływ liczby dzieci na długość życia zaobserwowano u kobiet, które wcześniej zostały wdowami (Alter i wsp., 2007).

Wyniki badań wskazują, że status społeczny kobiet może mieć istotne znaczenie przy badaniu zależności pomiędzy dzietnością a długością życia. Analiza danych historycznych z pięciu szwedzkich parafii, wskazała, że matki rodzące czworo i pięcioro dzieci miały wyższe ryzyko zgonu w porównaniu do kobiet bezdzietnych lub mających jedno dziecko, jednakże tylko w grupie kobiet z najniższej grupy społecznej (Dribe, 2004). Natomiast w populacji niemieckiej wykazano, że liczba dzieci była negatywnie związana z długością życia matek o najniższej pozycji społecznej, a pozytywnie dla kobiet o najwyższej pozycji społecznej (Lycett i wsp., 2000).

Istnieją także badania, w których wykazano, że liczba dzieci ma pozytywną korelację z długością życia matek, tj. wraz z liczbą dzieci wzrasta długość życia matek. W historycznej populacji kanadyjskiej podzielono kobiety na grupy o niskiej lub wysokiej płodności (poniżej 7 v. 8 i więcej dzieci) i wykazano, że ryzyko zgonu po menopauzie dla kobiet z niższą płodnością było o 22% wyższe w porównaniu do ryzyka kobiet z wysoką płodnością (Müller i wsp., 2002). Podobnie w populacji Amiszów (USA) zaobserwowano wzrost długości życia matki wraz z każdym dzieckiem o 0,32 roku aż do czternastego dziecka. Natomiast każde później urodzone dziecko miało negatywny związek z długością życia matek, skracając je o 4 lata (McArdle i wsp., 2006).

Koszty energetyczne reprodukcji zależą nie tylko od liczby dzieci, ale również od płci potomstwa. Synowie mają średnio wyższy wskaźnik wzrostu wewnątrzmacicznego (Maršál i wsp., 1996), wyższą masę urodzeniową (Loos i wsp., 2001), a kobiety będące w ciąży z męskim płodem mają bardziej energetyczną dietę (Tamimi i wsp., 2003). Ponadto interwał od urodzenia syna do kolejnej ciąży jest dłuższy w porównaniu do interwału następującego po urodzeniu córki (Mace i Sear, 1997), a noworodki

(bez względu na płeć) urodzone po potomstwie płci męskiej mają niższą masę urodzeniową, niższą wysokość ciała w dorosłym życiu (Rickard, 2008) oraz mniejszy sukces reprodukcyjny (Rickard i wsp., 2007). Niektóre badania wskazują, iż kobiety o dobrym stanie odżywienia częściej rodzą synów (Gibson i Mace, 2003). W związku z tym posiadanie potomstwa płci męskiej uważa się za bardziej kosztowne energetycznie i dlatego też w aspekcie badania kosztów reprodukcji istotne są analizy uwzględniające płeć dzieci.

W populacji fińskich Sami każdy syn skracał długość życia matki o 34 tygodnie, natomiast nie stwierdzono związku między liczbą urodzonych córek a długością życia matki (Helle i wsp., 2002). Podobne analizy wykonano dla populacji z Québecu (St. Lawrence Valley), w której nie wykazano związku między liczbą urodzonych synów a długością życia matki, jednak liczba urodzonych córek była pozytywnie związana z długością życia matki (Beise i Volland, 2002). Natomiast w populacji polskich rolników liczba synów wykazywała negatywny związek z długością życia matki, jednakże w tej populacji także liczba córek była negatywnie związana z długością życia matki (Jasińska i wsp., 2006).

W populacji flamandzkiej zaobserwowano brak związku między liczbą urodzonych synów oraz liczbą urodzonych córek a długością życia matek (van de Putte i wsp., 2003). Jednakże podzielenie populacji na grupy pod względem statusu społeczno-ekonomicznego sprawiło, iż wśród kobiet z najniższej klasy społecznej zaobserwowano, że posiadanie pięciu lub więcej synów skracało długość życia matki o około 4,5 roku w porównaniu do kobiet, które synów nie miały. Natomiast liczba córek nie wykazywała związku z długością życia matki bez względu na klasę społeczną.

## Podsumowanie

Wyniki badań nie są jednoznaczne, ale czy mogą być? Kobiety różnią się pozycją społeczną, stylem życia, dietą i poziomem aktywności fizycznej (Jasińska, 2009). Wysokie koszty reprodukcji inaczej odbierane są przez organizm kobiety, która ma dobry stan odżywienia niż przez organizm kobiety mającej ubogą dietę lub wysoki poziom aktywności fizycznej. Ponadto istotne znaczenie ma długość okresu karmienia piersią oraz czas poświęcany na opiekę nad dzieckiem, co dla wielu badanych populacji nie było brane pod uwagę, a dla populacji historycznych dane te nie istnieją.

Ponadto wysokie koszty reprodukcji i ich negatywne znaczenie dla stanu zdrowia mogą mieć znaczenie drugorzędne z uwagi na pozytywne skutki reprodukcji np. redukcję ryzyka zachorowania na nowotwory hormonozależne. Natomiast dla niektórych kobiet ryzyko zachorowania na nowotwory reprodukcyjne może być niskie, nawet bez posiadania dzieci, i wynikać z prowadzonego stylu życia.



## Literatura

1. Alam DS, van Raaij JMA, Hautvast JGAJ i wsp. (2003). Energy stress during pregnancy and lactation: consequences for maternal nutrition in rural Bangladesh. *Eur J Clin Nutr* 57, 151–156.
2. Alter G, Dribe M, Van Poppel F. (2007). Widowhood, family size, and postreproductive mortality: A comparative analysis of three populations in nineteenth-century Europe. *Demography* 44, 785–806.
3. Bastian LA, West NA, Corcoran C i wsp. (2005). Number of children and the risk of obesity in older women. *Prev Med* 40, 99–104.
4. Beise J & Volland E. (2002). Effect of producing sons on maternal longevity in premodern populations. *Science* 298, 317a.
5. Braem MGM, Onland–Moret NC, van den Brandt PA i wsp. (2010). Reproductive and Hormonal Factors in Association With Ovarian Cancer in the Netherlands Cohort Study. *Am J Epidemiol* 172, 1181–1189.
6. Butte NF & King JC. (2005). Energy requirements during pregnancy and lactation. *Public Health Nutrition* 8, 1010–1027.
7. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA i wsp. (1997). Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women – The Nurses’ Health Study. *American Journal of Epidemiology* 145, 614–619.
8. Chiaffarino F, Pelucchi C, Parazzini F i wsp. (2001). Reproductive and hormonal factors and ovarian cancer. *Ann Oncol* 12, 337–341.
9. Dewey KG, Heinig JM, Nommsen LA. (1993). Maternal weight-loss patterns during prolonged lactation. *Am J Clin Nutr* 58, 162–166.
10. Doblhammer G & Oeppen J. (2003). Reproduction and longevity among British peer-age: the effect of frailty and health selection. *Proc R Soc B* 270, 1541–1547.
11. Dossus L, Allen N, Kaaks R i wsp. (2010). Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 127, 442–451.
12. Dribe M. (2004). Long-term effects of childbearing on mortality: Evidence from pre-industrial Sweden. *Popul Stud* 58, 297–310.
13. Dufour DL & Sauter ML. (2002). Comparative and evolutionary dimensions of the energetics of human pregnancy and lactation. *Am J Hum Biol* 14, 584–602.
14. Eriksson I, Unden AL, Elofsson S. (2001). Self-rated health. Comparisons between three different measures. Results from a population study. *Int J Epidemiol* 30, 326–333.
15. Fraser RB & Grimes DA. (2003). Effect of Lactation on Maternal Body Weight: A Systematic Review. *Obstet Gynecol Surv* 58, 265–269.
16. Gagnon A, Smith KR, Tremblay M i wsp. (2009). Is there a trade-off between fertility and longevity? A comparative study of women from three large historical databases accounting for mortality selection. *Am J Hum Biol* 21, 533–540.

17. Gibson MA & Mace R. (2002). Labor-saving technology and fertility in rural Africa. *Curr Anthropol* 43, 631–637.
18. Gibson MA & Mace R. (2003). Strong mothers bear more sons in rural Ethiopia. *Proc R Soc B* 270, S108–S109.
19. Grundy E & Holt G. (2000). Adult experiences and health in early old age in Great Britain. *Soc Sci Med* 51, 1061–1074.
20. Grundy E & Kravdal O. (2008). Reproductive history and mortality in late middle age among Norwegian men and women. *Am J Epidemiol* 167, 271–279.
21. Grundy E & Tomassini C. (2005). Fertility history and health in later life: a record linkage study in England and Wales. *Soc Sci Med* 61, 217–228.
22. Hank K. (2010). Childbearing history, later-life health, and mortality in Germany. *Popul Stud* 64, 275–291.
23. Hanley AJG, McKeown–Eyssen G, Harris SB i wsp. (2002). Association of parity with risk of type 2 diabetes and related metabolic disorders. *Diabetes Care* 25, 690–695.
24. Hans-Olov A, Lambe M, Persson I i wsp. (1995). Childbearing and risk of ovarian cancer. *The Lancet* 345, 789.
25. Hardy R, Lawlor DA, Black S i wsp. (2007). Number of children and coronary heart disease risk factors in men and women from a British birth cohort. *BJOG-an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 114, 721–730.
26. Harris HE & Ellison GTH. (1997). Do the changes in energy balance that occur during pregnancy predispose parous women to obesity? *Nutr Res Rev* 10, 57–81.
27. Harris HE, Ellison GTH, Holliday M. (1997). Is there an independent association between parity and maternal weight gain? *Ann Hum Biol* 24, 507–519.
28. Helle S, Lummaa V, Jokela J. (2002). Sons reduced maternal longevity in preindustrial humans. *Science* 296, 1085.
29. Hinkula M, Kauppila A, Nayha S i wsp. (2006). Cause-specific mortality of grand multiparous women in Finland. *Am J Epidemiol* 163, 367–373.
30. Hinkula M, Pukkala E, Kyyronen P i wsp. (2001). Grand multiparity and the risk of breast cancer: population-based study in Finland. *Cancer Causes Control* 12, 491–500.
31. Hinkula M, Pukkala E, Kyyronen P i wsp. (2002). Grand multiparity and incidence of endometrial cancer: a population-based study in Finland. *Int J Cancer* 98, 912–915.
32. Huffman SL, Wolff M, Lowell S. (1985). Nutrition and fertility in Bangladesh: nutritional status of nonpregnant women. *Am J Clin Nutr* 42, 725–738.
33. Humphries KH, Westendorp ICD, Bots ML i wsp. (2001). Parity and carotid artery atherosclerosis in elderly women. *Stroke* 32, 2259–2264.
34. Idler EL & Benyamini Y. (1997). Self-related health and mortality: A review of twenty-seven community studies. *J Health Soc Behav* 38, 21–37.
35. Jaffe DH, Neumark YD, Eisenbach Z i wsp. (2009). Parity-related mortality: shape of association among middle-aged and elderly men and women. *Eur J Epidemiol* 24, 9–16.

36. Jasienska G, Nenko I, Jasienski M. (2006). Daughters increase longevity of fathers, but daughters and sons equally reduce longevity of mothers. *Am J Hum Biol* 18, 422–425.
37. Jasienska G. (2009). Reproduction and lifespan: trade-offs, overall energy budgets, intergenerational costs, and costs neglected by research. *Am J Hum Biol* 21, 524–532.
38. Jasienska G. 2001. Why energy expenditure causes reproductive suppression in women: an evolutionary and bioenergetic perspective. In: Ellison PT, editor. Reproductive ecology and human evolution. New York: Aldine de Gruyter. 59–84.
39. Jelliffe DB & Maddocks I. (1964). Ecologic malnutrition in the New Guinea Highlands. *Clin Pediatr* 3, 432–438.
40. Kelsey JL, Gammon MD, Esther JM. (1993). Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 15, 36–47.
41. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. (2001). Epidemiology of breast cancer. *The Lancet* 2, 133–140.
42. Kington R, Lillard L, Rogowski J. (1997). Reproductive history, socioeconomic status, and self-reported health status of women aged 50 years or older. *Am J Public Health* 87, 33–37.
43. Kirchengast S. (2000). Differential reproductive success and body size in !Kung San people from northern Namibia. *Coll Anthropol* 24, 121–132.
44. Kirkwood TBL, Kapahi P, Shanley DP. (2000). Evolution, stress, and longevity. *Journal of Anatomy* 197, 587–590.
45. Koch E, Bogado M, Araya F i wsp. (2008). Impact of parity on anthropometric measures of obesity controlling by multiple confounders: a cross-sectional study in Chilean women. *J Epidemiol Community Health* 62, 461–470.
46. Koski–Rahikkala H, Pouta A, Pietilainen K i wsp. (2006). Does parity affect mortality among parous women? *J Epidemiol Community Health* 60, 968–973.
47. Kvåle G, Heuch I, Nilssen S. (1994). Parity in relation to mortality and cancer incidence: a prospective study of Norwegian women. *Int J Epidemiol* 23, 691–699.
48. Lahmann PH, Lissner L, Gullberg B i wsp. (2000). Sociodemographic factors associated with longterm weight gain, current body fatness and central adiposity in Swedish women. *Int J Obes* 24, 685–694.
49. Lambe M, Hsieh C-c, Tsaih S-W i wsp. (1998). Parity, age at first birth and the risk of carcinoma in situ of the breast. *Int J Cancer* 77, 330–332.
50. Lao XQ, Thomas GN, Jiang CQ i wsp. (2006). Parity and the metabolic syndrome in older Chinese women: The Guangzhou Biobank Cohort Study. *Clin Endocrinol* 65, 460–469.
51. Lassek WD & Gaulin SJC. (2006). Changes in body fat distribution in relation to parity in American women: a covert form of maternal depletion *Am J Phys Anthropol* 131, 295–302.

52. Lawlor DA, Emberson JR, Ebrahim S i wsp. (2003). Is the association between parity and coronary heart disease due to biological effects of pregnancy or adverse lifestyle risk factors associated with child-rearing? – Findings from the British women's heart and health study and the British regional heart study. *Circulation* 107, 1260–1264.
53. Little MA, Leslie PW, Campbell KL. (1992). Energy reserves and parity of nomadic and settled Turkana women. *Am J Hum Biol* 4, 729–738.
54. Løchen M-L & Lund E. (1997). Childbearing and mortality from cancer of the corpus uteri. *Acta Obstet Gynecol Scand* 76, 373–377.
55. Loos RJF, Derom C, Eeckels R i wsp. (2001). Length of gestation and birthweight in dizygotic twins. *The Lancet* 358, 560–561.
56. Lunn PG. (1994). Lactation and other metabolic loads affecting human reproduction. *Ann N Y Acad Sci* 709, 77–85.
57. Lycett JE, Dunbar RIM, Volland E. (2000). Longevity and the costs of reproduction in a historical human population. *Proc R Soc B* 267, 31–35.
58. Mace R & Sear R. (1997). Birth interval and the sex of children in a traditional African population: an evolutionary analysis. *J Biosoc Sci* 29, 499–507.
59. MacMahon B. (2006). Epidemiology and the causes of breast cancer. *Int J Cancer*, 2373–2378.
60. Magnusson CM, Persson IR, Baron JA i wsp. (1999). The role of reproductive factors and use of oral contraceptives in the aetiology of breast cancer in women aged 50 to 74 years. *Int J Cancer* 80, 231–236.
61. Manor O, Eisenbach Z, Israeli A i wsp. (2000). Mortality differentials among women: the Israel Longitudinal Mortality Study. *Soc Sci Med* 51, 1175–1188.
62. Maršál K, Persson P-H, Larsen T i wsp. (1996). Intrauterine growth curves based on ultrasonically estimated foetal weights. *Acta Paediatr* 85, 843–848.
63. McArdle PF, Pollin TI, O'Connell JR i wsp. (2006). Does having children extend life span? A genealogical study of parity and longevity in the Amish. *Journals of Gerontology Series a-Biological Sciences and Medical Sciences* 61A, 190–195.
64. Mettlin C. (1999). Global breast cancer mortality statistics. *Ca-a Cancer Journal for Clinicians* 49, 138–144.
65. Müller H-G, Chiou J-M, Carey JR i wsp. (2002). Fertility and life span: late children enhance female longevity. *The Journals of Gerontology* 57A, 202–206.
66. Nenko I & Jasienska G. (2009). Fertility, body size, and shape: an empirical test of the covert maternal depletion hypothesis. *Am J Hum Biol* 21, 520–523.
67. Ness RB. (1995). Parity, adiposity, and body fat distribution among Hispanic women. *Am J Hum Biol* 7, 657–663.
68. Pike MC, Spicer DV, Dahmouh L i wsp. (1993). Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk *Epidemiol Rev* 15, 17–35.
69. Prentice AM, Goldberg GR, Davies HL i wsp. (1989). Energy-sparing adaptations in human pregnancy assessed by whole body calorimetry. *Br J Nutr* 62, 5–22.

70. Prentice AM, Whitehead RG, Roberts SB i wsp. (1981). Long-term energy balance in child-bearing Gambian women. *Am J Clin Nutr* 34, 2790–2799.
71. Rashid M & Ulijaszek SJ. (1999). Daily energy expenditure across the course of lactation among urban Bangladeshi women. *Am J Phys Anthropol* 110, 457–465.
72. Reeves GK, Pirie K, Green J i wsp. (2009). Reproductive factors and specific histological types of breast cancer: prospective study and meta-analysis. *Br J Cancer* 100, 538–544.
73. Rickard IJ, Russell AF, Lummaa V. (2007). Producing sons reduces lifetime reproductive success of subsequent offspring in pre-industrial Finns. *Proc R Soc B* 274, 2981–2988.
74. Rickard IJ. (2008). Offspring are lighter at birth and smaller in adulthood when born after a brother versus a sister in humans. *Evol Hum Behav* 29, 196–200.
75. Rodrigues MLCF & Da Costa THM. (2001). Association of the maternal experience and changes in adiposity measured by BMI, waist:hip ratio and percentage body fat in urban Brazilian women. *Br J Nutr* 85, 107–114.
76. Sehested TSG, Hansen TW, Olsen MH i wsp. (2010). Measures of overweight and obesity and risk of cardiovascular disease: a population-based study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 17, 486–490.
77. Simmons D, Shaw J, McKenzie A i wsp. (2006). Is grand multiparity associated with an increased risk of dysglycaemia? *Diabetologia* 49, 1522–1527.
78. Smith DE, Lewis CE, Caveny JL i wsp. (1994). Longitudinal changes in adiposity associated with pregnancy: The CARDIA study. *JAMA* 271, 1747–1751.
79. Tamimi RM, Lagiou P, Mucci LA i wsp. (2003). Average energy intake among pregnant women carrying a boy compare with a girl. *BMJ* 326, 1245–1246.
80. Titus-Ernstoff L, Perez K, Cramer DW i wsp. (2001). Menstrual and reproductive factors in relation to ovarian cancer risk. *Br J Cancer* 84, 714–721.
81. Tracer DP. (1991). Fertility-related changes in maternal body composition among the Au of Papua New Guinea. *Am J Phys Anthropol* 85, 393–405.



# *Żywnienie a stężenia hormonów płciowych (estrogenów i progesteronu) u kobiet w wieku rozrodczym: implikacje dla ryzyka raka piersi*

Anna Merklinger-Gruchała<sup>1</sup>, Grażyna Jasińska<sup>2\*</sup>

## **Streszczenie**

W artykule poruszono problem zależności pomiędzy stężeniami hormonów płciowych u kobiet w wieku rozrodczym (estrogenów i progesteronu) a kalorycznością diety, zawartością wybranych składników pokarmowych, w tym alkoholu w diecie oraz całościowym sposobem żywienia – typami diet (ang. *dietary patterns*). Wskazano także prawdopodobne mechanizmy biologiczne odpowiedzialne za omawiane zależności. Wyniki prac opartych o całościową ocenę diety nie dostarczają dowodów na istnienie związku pomiędzy typami diet a stężeniami sterydów jajnikowych u kobiet w wieku rozrodczym. Również na podstawie wyników badań wykorzystujących tradycyjne analizy żywieniowe (polegające na badaniu wpływu pojedynczych lub kilku wybranych składników odżywczych na dany efekt zdrowotny) nie można jednoznacznie wskazać tych składników odżywczych, które wpływają na stężenia hormonów płciowych. Jedynie spożywanie alkoholu wydaje się odgrywać rolę w zwiększaniu stężeń estrogenów w organizmie, co koresponduje z uznaniem alkoholu jako jedynego żywieniowego czynnika ryzyka raka piersi, który jest najczęstszym nowotworem u kobiet na świecie.

*Słowa kluczowe: hormony płciowe, żywnienie, typy diet, estradiol, progesteron, rak piersi,*

## *Nutrition impact on the concentrations of sex hormones (estrogens and progesterone) in women of reproductive age: implications for breast cancer risk*

### **Abstract**

The article discusses relationships between concentrations of reproductive hormones (estradiol and progesterone) and the intake of energy, several nutrients (alcohol among others) and overall dietary patterns in women in reproductive age. Moreover, probable biological mechanisms responsible for the associations were indicated. There is no evidence for the relationship between dietary patterns and the levels of ovarian steroid hormones in women in reproductive age. In studies based on traditional diet analysis, in which the effects of single nutrients on a specific health problem are evaluated, also no convincing proof could be found that any dietary component can either increase or

\* 1 – Wydział Zdrowia i Nauk Medycznych, Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego.

2 – Zakład Epidemiologii i Badań Populacyjnych, Wydział Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński.

decrease the levels of reproductive hormones. Only alcohol intake seems to contribute to higher estrogen levels, which accounts for alcohol being the only dietary breast cancer risk factor.

*Key words: steroid hormones, nutrition, dietary patterns, estradiol, progesterone, breast cancer.*

## Wprowadzenie

Do najszerzej opisanych w literaturze czynników wyjaśniających zmienność w stężeniach żeńskich hormonów płciowych (estradiolu i progesteronu) w ciągu całego życia należą te, które mają charakter środowiskowy. Oprócz aktywności fizycznej i karmienia piersią, wśród czynników potencjalnie modyfikowalnych badane są również te, które wiążą się ze sposobem żywienia w dorosłości. Analizy sposobu żywienia obejmować mogą kilka aspektów. Z jednej strony badany jest poziom spożycia wybranych produktów spożywczych, z drugiej – zawartość składników pokarmowych w diecie oraz jej kaloryczność. Ponieważ pomiędzy składnikami pokarmowymi występują złożone interakcje (na przykład łatwiejsze wchłanianie żelaza w obecności witaminy C) i składniki te często są silnie skorelowane (m.in. potas i magnez) – co znacznie utrudnia badanie ich oddzielnego efektu biologicznego – proponowane jest także bardziej kompleksowe podejście analityczne, polegające na ocenie całościowego sposobu żywienia. Zakłada ono, że efekt pojedynczego składnika odżywczego lub produktu spożywczego może być zbyt słaby do wykrycia, natomiast kumulatywne ich działanie w postaci pewnego typu diety (ang. *dietary pattern*) jest prawdopodobnie łatwiejsze do zidentyfikowania.

W ramach kompleksowych analiz żywieniowych można wyróżnić dwa odrębne nurty. Pierwszy z nich zakłada badanie stopnia dopasowania diety uczestników do zaleceń żywieniowych (koncentruje się na tzw. wskaźnikach jakości diety). Drugi – polega na wyodrębnianiu typów diet na podstawie uprzednio zgromadzonych danych żywieniowych, przy wykorzystaniu eksploracyjnych wielowymiarowych metod statystycznych.

W artykule zostanie poruszony problem wpływu kaloryczności diety oraz zawartości w niej wybranych składników pokarmowych, w tym alkoholu na stężenia żeńskich hormonów płciowych. Omówione będzie także oddziaływanie określonych typów diet (wyłanianych dzięki analizom *a posteriori*) na stężenia estrogenów i progesteronu u kobiet w wieku rozrodczym. Wskazane zostaną również prawdopodobne mechanizmy biologiczne odpowiedzialne za omawiane zależności.



## Korelaty stężeń hormonów płciowych związane ze spożyciem energii

Stężenia hormonów płciowych są podatne na zmiany w bilansie energetycznym organizmu (Ellison, 2003; Jasienska i wsp., 2006). Zarówno niewystarczające w stosunku do wydatku energetycznego spożycie energii, wynikające zarówno ze stosowania diet niskokalorycznych lub ćwiczeń fizycznych w krajach wysokorozwiniętych ekonomicznie, jak i niedożywienia lub obciążenia pracą fizyczną w krajach rozwijających się skutkują wystąpieniem ujemnego bilansu energetycznego w organizmie. Taki stan często wiąże się z supresją reprodukcyjną, manifestującą się poprzez niższe stężenia żeńskich hormonów płciowych oraz zaburzenia fazy lutealnej cyklu, występowanie cykli bezowulacyjnych lub brak cykli menstruacyjnych (Jasienska & Ellison, 1998). Oprócz wpływu ujemnego bilansu energetycznego na funkcje reprodukcyjne kobiet, w kilku badaniach opisano również rolę niskokalorycznej diety. Wykazano, że może ona wiązać się z zaburzeniami funkcjonowania jajników, tj. brakiem owulacji, skróceniem fazy lutealnej oraz obniżeniem stężeń progesteronu we krwi (Schweiger i wsp., 1992b; Barr i wsp., 1994).

Badano także efekt krótkotrwałego niedożywienia na funkcjonowanie żeńskiego systemu rozrodczego. Zaburzenia w stężeniach hormonów płciowych związane ze stosowaniem kilkudniowych głodówek są szczególnie zauważalne wśród kobiet o niskiej masie ciała. Odnotowano bowiem, że u szczupłych kobiet stężenia estradiolu w fazie folikularnej cyklu menstruacyjnego obniżyły się podczas stosowania głodówki trwającej zaledwie 3 dni (Alvero i wsp., 1998). Nie zaobserwowano natomiast, aby stosowanie analogicznej głodówki (Olson i wsp., 1995) oraz głodówki trwającej 2,5 dnia w fazie lutealnej cyklu menstruacyjnego (Bergendahl i wsp., 1999) wiązało się ze zmianami w stężeniach hormonów płciowych u kobiet z masą ciała w granicach normy. Podjęto również badania nad długoterminowymi wskaźnikami odżywienia organizmu (takimi jak: masa ciała, współczynnik masy ciała (BMI) i procentowa zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie), czyli tzw. statusem energetycznym (Ellison, 2003) i ich wpływem na stężenia hormonów płciowych w wieku rozrodczym, lecz dotychczasowe wyniki badań w tym zakresie są niejednoznaczne. Według hipotez stawianych przez niektórych badaczy, funkcje reprodukcyjne kobiet zależą od zmian w aktywności fizycznej i bilansie energetycznym, nie zaś od długoterminowych wskaźników odżywienia organizmu (Ellison, 2003; Jasienska & Ellison, 2004).

## Składniki odżywcze a stężenia hormonów płciowych

Interesującym zagadnieniem jest badanie wpływu spożycia poszczególnych składników odżywczych na stężenia hormonów jajnikowych. Wyniki pierwszej metaanalizy (ilościowego przeglądu literatury) na temat zawartości tłuszczu w diecie i stężeń hormonów

płciowych (Wu i wsp., 1999) sugerują, że niskotłuszczowa interwencja żywieniowa u kobiet przedmenopauzalnych, trwająca od 2 do 3 miesięcy, a polegająca na zmianie diety wysokotłuszczowej (od 29% do 46% energii z tłuszczu) na niskotłuszczową (od 12% do 25% energii z tłuszczu) obniża stężenia estradiolu o 7,4%. Zmniejszeniu udziału tłuszczu w ogóle spożywanych kalorii towarzyszyło równoczesne zmniejszenie masy ciała (w 6 badaniach na 12) oraz znaczne zwiększenie poziomu konsumpcji błonnika (w 5 badaniach na 12). Jednakże, również w badaniach, w których nie stwierdzono redukcji masy ciała, jak również w tych, których uczestniczki spożywały średnie, bądź niskie ilości błonnika odnotowano niskie poziomy estradiolu, wynikające z niskotłuszczowej interwencji. Należy jednak wspomnieć, że zastosowana w niniejszej metaanalizie metodologia, czas trwania badania oraz dobór grupy kontrolnej zostały poddane krytyce.

W odniesieniu do poszczególnych rodzajów kwasów tłuszczowych w diecie wykazano, że wraz ze wzrostem stosunku kwasów tłuszczowych wielonienasyconych do nasyconych (W/N) stężenia estrogenów u kobiet przed menopauzą obniżają się (Dorgan i wsp., 1996). Obliczono, że każdorazowe zwiększenie wskaźnika W/N o 0,1 skutkuje znaczącym obniżeniem stężeń estradiolu i estronu (odpowiednio o: 7,6% i 6,8%). Istnieją także hipotezy, według których zwiększone spożywanie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z rodziny n-3, zmniejsza syntezę estrogenów, jakkolwiek nie zbadano tej zależności u ludzi (Larsson i wsp., 2004).

Obniżenie stężeń estrogenów u kobiet przed menopauzą może być także związane ze spożyciem błonnika, bez jednoczesnej zmiany spożycia tłuszczu. Po dwumiesięcznej suplementacji diety uczestniczek w otręby pszenne (dziennie spożycie błonnika wzrosło z 15g do 30g) zaobserwowano obniżenie stężeń estronu o ponad 20%, a estradiolu o ponad 15% (Rose i wsp., 1991).

Badano także jednoczesny wpływ stosowania diety wysokobłonnikowej i niskotłuszczowej na stężenia żeńskich hormonów sterydowych oczekując znacznego ich obniżenia. W badaniu zespołu Rock i wsp. (2004) obniżenie stężeń estradiolu przy tego typu interwencji żywieniowej było stosunkowo duże i wynosiło -31,7%, jednakże badane kobiety były w okresie pomenopauzalnym. Spożycie tłuszczu przez kobiety w grupie eksperymentalnej wynosiło 21% ogółu kalorii, a spożycie błonnika - 29 g/dzień. W innych badaniach interwencyjnych przeprowadzonych na kobietach w wieku rozrodczym, w których jednocześnie ograniczono spożycie tłuszczu oraz zwiększono spożycie błonnika, odnotowano mniej znaczne obniżenie stężeń hormonów jajnikowych. Po wprowadzeniu diety niskotłuszczowo-wysokobłonnikowej, w której tłuszcz stanowił najwyżej 25% ogółu kalorii, a wielkość spożycia błonnika wynosiła 40 g/dzień, wykazano obniżenie stężeń estradiolu o -8,5% (Woods i wsp., 1996), estronu o -9,2% (Goldin i wsp., 1994).

W szeregu badań nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności pomiędzy zawartością składników odżywczych w diecie a stężeniami hormonów płciowych u kobiet. Brak związku pomiędzy stosowaniem diety niskotłuszczowo-wysokobłonnikowej

a stężeniami hormonów płciowych wykazano w kilku badaniach eksperymentalnych. Interwencja polegająca na spożywaniu 25–40 g błonnika dziennie i ograniczeniu konsumpcji tłuszczu do 20–25% energii całodziennej racji pokarmowej, nie wpływała na stężenia progesteronu (Gann i wsp., 2003), estradiolu wolnego i całkowitego oraz estronu (Gann i wsp., 2003; Woods i wsp., 1989) u kobiet przed menopauzą. W badaniu prospektywnym dotyczącym długoterminowych konsekwencji stosowania diety niskotłuszczowo-wysokowęglowodanowej po średnio 8 latach nie stwierdzono różnic w stężeniu estradiolu pomiędzy grupami eksperymentalną i kontrolną (Boyd i wsp., 1996).

Nie stwierdzono także związku pomiędzy spożyciem błonnika a stężeniami estradiolu, estronu ani progesteronu w badaniu przekrojowym przeprowadzonym wśród kobiet przedmenopauzalnych (Dorgan i wsp., 1996), jak również zależności pomiędzy spożyciem błonnika a stosunkiem estradiolu wolnego do związanego z białkami w badaniu eksperymentalnym przeprowadzonym wśród kobiet w wieku 21–52 lat (Benett & Ingram, 1990). Również spożycie otrąb, jako źródła błonnika pokarmowego, nie zawsze wiązało się ze stężeniami hormonów jajnikowych. Nie odnotowano wpływu suplementacji diety w otręby pszenne na stężenia progesteronu, ani też diety wzbogacanej w otręby owsiane lub kukurydziane na stężenia estradiolu wśród kobiet przed menopauzą (Rose i wsp., 1991). Ponadto, nie stwierdzono, aby stosunek wolnego do związanego z białkami estradiolu we krwi zależał od spożycia węglowodanów ogółem (Benett & Ingram, 1990), a stężenia wolnego i całkowitego estradiolu we krwi od spożycia białka w diecie (Brinkman i wsp., 2010).

## Spożycie alkoholu a stężenia hormonów płciowych

Alkohol jest jednym z nielicznych składników pokarmowych, które mogą zwiększać poziomy estrogenów w organizmie. Badając wpływ spożywania alkoholu (w dawce 0,7g/kg masy ciała) na stężenia hormonów jajnikowych w osoczu u przedmenopauzalnych kobiet, odnotowano zwiększone o 55–66% stężenie estradiolu w stosunku do poziomu, jaki występował, gdy alkohol nie był spożywany (Mendelson i wsp., 1988). Dalszych dowodów na proestrogenowe działanie alkoholu dostarczyły wyniki badania eksperymentalnego (Reichman i wsp., 1993), w którym badano zdrowe kobiety w wieku od 21 do 40 lat przez 6 kolejnych cykli menstruacyjnych i stwierdzono, że spożywanie 30g etanolu dziennie (ekwiwalent dwóch średnich drinków) przez trzy kolejne cykle menstruacyjne wiąże się z wyższymi o 21,2% stężeniami estronu i o 27,5% estradiolu w osoczu, oraz o 31,9% wyższymi stężeniami estradiolu w moczu w fazie okołooowulacyjnej. Natomiast podczas fazy lutealnej stwierdzono wyższe o 29,1% stężenia estradiolu oraz o 21,6% estradiolu w osoczu, a także wyższe o 15,2% stężenia estronu w moczu. Dodatnią zależność pomiędzy spożywaniem alkoholu i stężeniami estradiolu lutealnego zaobserwowano także w badaniu Muti i wsp. (1998). Uczestniczki, które miały wysokie stężenia

estradiolu w trakcie dwóch wizyt (w odstępie 1 roku) spożywały istotnie więcej alkoholu (92,8g/tydzień) w porównaniu z tymi, które charakteryzowały się niższymi stężeniami tego hormonu w trakcie obu wizyt (31,6 g/tydzień). Ponadto, kobiety spożywające alkohol charakteryzowały się wyższymi stężeniami estradiolu w fazie przedmiesiączkowej w porównaniu z abstynentkami.

Spożycie alkoholu może oddziaływać na stężenia estradiolu również w trakcie całego cyklu (Garcia-Closas i wsp., 2002). Wśród uczestniczek spożywających mniej niż jednego drinka tygodniowo oraz jeden i więcej drinków tygodniowo stwierdzono wyższe o odpowiednio 36,5% i 36,9% stężenia estradiolu, w porównaniu z abstynentkami. Wśród kobiet stosujących antykoncepcję hormonalną również odnotowano zwiększenie stężeń estradiolu w wyniku spożywania alkoholu w dawce 0,5 g/kg masy ciała (Sarkola i wsp., 1999).

W szeregu badań nie stwierdzono statystycznie istotnych zależności pomiędzy spożyciem alkoholu a stężeniami estrogenów wśród kobiet w wieku rozrodczym. W badaniu przesiewowym przeprowadzonym przez zespół badawczy Dorgan i wsp. (1994) spożycie alkoholu nie było związane ze stężeniami estradiolu w żadnym z badanych okresów (folikularnym, okołoowulacyjnym, lutealnym) w trakcie cyklu. Brak statystycznie istotnego związku pomiędzy spożyciem alkoholu a stężeniami estradiolu odnotowano zarówno wśród uczestniczek badania kohortowego (Maskarinec i wsp., 2006), jak również pomiędzy spożyciem alkoholu a stężeniami estradiolu, estronu oraz stosunkiem estradiolu do estronu wśród kobiet nie stosujących doustnych środków antykoncepcyjnych (Sarkola i wsp., 1999).

Związek pomiędzy stężeniami progesteronu, a konsumpcją alkoholu wciąż pozostaje niewyjaśniony. Stwierdza się bowiem zarówno zależność dodatnią (Garcia-Closas i wsp., 2002), ujemną (Sarkola i wsp., 1999), jak i brak związku (Maskarinec i wsp., 2006) pomiędzy stężeniami progesteronu a spożyciem alkoholu wśród kobiet przed menopauzą.

## **Proponowane mechanizmy biologiczne wiążące sposób żywienia ze stężeniami hormonów płciowych**

Mechanizm działania alkoholu na endogenne poziomy hormonów płciowych nie został w pełni wyjaśniony. Przypuszcza się, że alkohol może wpływać na zwiększenie stężeń krążących we krwi estrogenów poprzez zaburzenie metabolizmu estrogenów w wątrobie oraz stymulację konwersji androgenów do estrogenów (Purohit i wsp., 2000; Maskarinec i wsp., 2006). Warto podkreślić jest również to, że oprócz alkoholu, w produktach alkoholowych mogą również znajdować się inne związki wpływające na stężenia estrogenów. Stwierdzono, że obecne w czerwonym winie procyanidyny typu B (ang. *procyanidin B dimers*) należące do grupy flawonoidów, mogą hamować biosyntezę

estrogenu *in situ* poprzez hamowanie aromatazy – enzymu odpowiedzialnego za przekształcanie androgenów do estrogenów (Eng i wsp., 2003).

Dieta wysokobłonnikowa może wpływać na stężenia estradiolu poprzez oddziaływanie na krążenie wrotne jelitowo-wątrobowe estrogenów. Dzięki obniżeniu aktywności  $\beta$ -glukuronidazy – enzymu produkowanego przez bakterie beztlenowe w jelitach, wpływającego na zwiększenie jelitowej resorpcji estradiolu – estrogeny wydalone z żółcią do światła przewodu pokarmowego nie są ponownie absorbowane. Innym stwierdzonym mechanizmem jest wiązanie estrogenów przez błonnik oraz szybkie ich usuwanie z organizmu poprzez wzmożoną perystaltykę jelit (Aubertin-Leheudre i wsp., 2008).

Ograniczone spożycie tłuszczu może obniżyć stężenia estrogenów poprzez zmniejszenie całościowej podaży energii w diecie. Dieta niskokaloryczna, jak wyżej wspomniano, może zaburzać funkcjonowanie jajników i obniżać stężenia produkowanych przez nie hormonów, natomiast wpływ częściowego ograniczenia spożycia energii, które towarzyszy często diecie ubogotłuszczowej, nie został jeszcze dobrze poznany. Z kolei stosowanie diety wysokoenergetycznej bogatej w tłuszcz może prowadzić do przyrostu tkanki tłuszczowej, która dzięki obecności aromatazy, posiada zdolność przekształcania androgenów w estrogeny (Cleland i wsp., 1985), jednakże mechanizm ten dotyczy głównie kobiet pomenopauzalnych (Eliassen i wsp., 2006).

Wpływ Niezbędnych Nienasyconych Kwasów Tłuszczowych (NNKT) na zwiększenie poziomów krążących we krwi, biologicznie aktywnych estrogenów może odbywać się poprzez zmniejszanie ich zdolności do łączenia się z białkami transportowymi, takimi jak SHBG i albuminy (Hilakivi-Clarke & Clarke, 1998). Z badań laboratoryjnych wynika, że poszczególne rodzaje NNKT mogą odmiennie wpływać na stężenia hormonów jajnikowych. Eikozanoidy  $PGE_2$ , dla których prekursorem jest kwas arachidonowy (AA), należący do NNKT z rodziny n-6, mogą stymulować aktywność aromatazy P450, przekształcającej androstendion do estronu. Natomiast  $PGE_3$  – produkt metabolizmu kwasu eikozapentaenowego (EPA), zaliczanego do NNKT z rodziny n-3, nie aktywuje aromatazy P450 (Larsson i wsp., 2004), co może sugerować mniejszą produkcję estrogenów w organizmie po zwiększeniu zawartości kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 w diecie.

## Całościowa ocena sposobu żywienia a stężenia hormonów płciowych

W ostatnich latach dzięki wykorzystaniu wielowymiarowych eksploracyjnych metod statystycznych możliwe jest wyodrębnianie typów diet (ang. *dietary patterns*) na podstawie wcześniej zebranych danych wśród kobiet charakteryzujących się naturalną zmiennością w sposobie żywienia. W podejściu tym, wykorzystującym między innymi analizę głównych składowych, wzajemnie skorelowane początkowe zmienne (np. produkty spożywcze lub składniki odżywcze) zostają przekształcone w nowe, zagregowane

zmienne, zwane czynnikami lub głównymi składowymi, które reprezentują typy diet w badanej grupie. Nazewnictwo czynników może różnić się w poszczególnych badaniach, lecz najczęściej odnosi się do porównywalnych sposobów żywienia. Na przykład w odniesieniu do czynnika, który charakteryzuje niskie spożycie tłuszczów, a wysokie owoców i warzyw oraz produktów pełnoziarnistych, większość badaczy zajmujących się typami diet stosuje terminologię *Oszczędny* (ang. *Prudent pattern*), do czynnika zaś, który charakteryzuje wysokie spożycie tłuszczów, mięsa oraz przetworzonych produktów mącznych – *Zachodni* (ang. *Western pattern*).

Problematyka wpływu typów diet na stężenia hormonów jajnikowych jest w literaturze poruszana niezwykle rzadko. W tym zakresie opublikowano jak dotąd tylko jedną pracę dotyczącą kobiet pomenopauzalnych (Fung i wsp., 2007). Zidentyfikowany w powyższym badaniu *Zachodni* typ diety był związany z wyższymi stężeniami wolnego i całkowitego estradiolu we krwi, po standaryzacji do: wieku, godziny pobierania próbki krwi, wieku menopauzy, palenia tytoniu, spożycia energii, aktywności fizycznej, posiadania dzieci, wieku pierwszej ciąży i zastosowanej procedury laboratoryjnej. Zależność ta utraciła jednak istotność statystyczną po uwzględnieniu BMI. Drugi z wyłonionych typów diet, określony jako *Oszczędny* nie był związany ze stężeniami wolnego i całkowitego estradiolu oraz estronu we krwi u kobiet po menopauzie.

Również pierwsze badanie prowadzone wśród kobiet w wieku rozrodczym nie potwierdziło występowania zależności pomiędzy typami diet a stężeniami hormonów jajnikowych (Merklinger-Gruchała, 2010). Przeprowadzono je wśród kobiet w wieku od 24 do 37 lat i stwierdzono, że zależność pomiędzy stężeniami  $17\beta$ -estradiolu i progesteronu (mierzonymi w codziennie pobieranych próbkach śliny w okresie jednego cyklu miesięczkowego) a typami diet (*Dietą Roślinną* opartą o składniki pokarmowe zawarte głównie w produktach roślinnych i *Dietą Zwierzęcą* opartą o składniki pokarmowe zawarte głównie w produktach pochodzenia zwierzęcego) nie była istotna statystycznie. Nie odnotowano także związku pomiędzy przewagą dopasowania do *Diety Roślinnej* nad *Dietą Zwierzęcą* (różnicą w wartościach czynnikowych uzyskiwanych dla każdej z uczestniczek na *Diecie Roślinnej* i *Zwierzęcej*, które informują o dopasowaniu do wyłonionych typów diet) a stężeniami badanych hormonów płciowych.

## Czy można wskazać implikacje dla ryzyka raka piersi?

Badania dotyczące determinantów stężeń żeńskich hormonów płciowych (estrogenów i progesteronu) są często podejmowane, gdyż wpływają one na wiele aspektów zdrowia kobiety. Warunkują prawidłowe działanie nie tylko układu rozrodczego, ale również układu kostnego, sercowo-naczyniowego, nerwowego i immunologicznego. Zaburzeniom w stężeniach hormonów płciowych towarzyszą często cykle bezowulacyjne,

problemy z zajściem w ciążę (Lutosławska i wsp., 2003; Lipson & Ellison 1996) oraz zwiększone ryzyko zachorowania na osteoporozę (Bjørnerem i wsp., 2007) i chorobę Alzheimera (Tsolaki i wsp., 2005). Jednak najlepiej udokumentowany jest związek pomiędzy zaburzeniami poziomów hormonów jajnikowych i ryzykiem zachorowania na raka piersi (Trevathan, 2007). Zwiększony poziom estrogenów w trakcie całego życia kobiety zwiększa indywidualne ryzyko zachorowania na raka tego narządu i to zarówno przed menopauzą, jak i w okresie pomenopauzalnym (Key i wsp., 2002, metaanaliza). Zgodnie z hipotezą estrogenowo-progestagenową postuluje się też udział progesteronu w powstawaniu i rozwoju tego nowotworu (Kaaks & Lukanova, 2001).

Związek sposobu żywienia ze stężeniami estrogenów i progesteronu jest coraz częściej dyskutowanym zagadnieniem, szczególnie z perspektywy zapobiegania lub leczenia kobiecej niepłodności związanej z odżywianiem, jak również z punktu widzenia prewencji raka piersi, który jest najczęstszym nowotworem wśród kobiet w Polsce i na świecie. Wyjaśnienie zależności pomiędzy dietą a stężeniami hormonów płciowych mogłoby przyczynić się do ustalenia, postulowanego przez część autorów, łańcucha przyczynowo-skutkowego łączącego ryzyko zachorowania na raka piersi ze sposobem żywienia.

Jednakże wyniki prac opartych na całościowej ocenie diety nie dostarczają dowodów na istnienie zależności pomiędzy typami diet a stężeniami sterydów jajnikowych u kobiet w wieku rozrodczym. Również na podstawie wyników badań wykorzystujących tradycyjne analizy żywieniowe (polegające na badaniu wpływu pojedynczych lub kilku wybranych składników odżywczych na dany efekt zdrowotny) nie można jednoznacznie wskazać tych składników odżywczych, które obniżają stężenia hormonów płciowych ani tych, które mogą powodować ich podwyższenie. Jedynie spożywanie alkoholu wydaje się wpływać na zwiększanie stężeń estrogenów w organizmie, co koresponduje z uznaniem alkoholu jako jedyne żywnościowego czynnika ryzyka raka piersi u kobiet.

## Literatura

1. Alvero R, Kimzey L, Sebring N, i wsp. Effects of fasting on neuroendocrine function and follicle development in lean women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Jan;83(1), 76–80
2. Aubertin-Leheudre M, Gorbach S, Woods M, Dwyer JT, Goldin B, Adlercreutz H. Fat/fiber intakes and sex hormones in healthy premenopausal women in USA. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008 Nov;112(1–3), 32–39.
3. Bennett FC, Ingram DM. Diet and female sex hormone concentrations: an intervention study for the type of fat consumed. *Am J Clin Nutr.* 1990 Nov;52(5), 808–812.
4. Bergendahl M, Evans WS, Pastor C, i wsp. Short-term fasting suppresses leptin and (conversely) activates disorderly growth hormone secretion in midluteal phase women—a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Mar;84(3), 883–894.

5. Bjørnerem A, Emaus N, Berntsen GK, i wsp. Circulating sex steroids, sex hormone-binding globulin, and longitudinal changes in forearm bone mineral density in postmenopausal women and men: the Tromsø study. *Calcif Tissue Int.* 2007 Aug;81(2), 65–72.
6. Boyd NF, Martin LJ, Beaton M, i wsp. Long-term effects of participation in a randomized trial of a low-fat, high-carbohydrate diet. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996 Mar;5(3), 217–222.
7. Brinkman M T, Baglietto L, Krishnan K, i wsp. Consumption of animal products, their nutrient components and postmenopausal circulating steroid hormone concentrations. *Eur J Clin Nutr.* 2010; 64, 176–183.
8. Cleland WH, Mendelson CR, Simpson ER. Effects of aging and obesity on aromatase activity of human adipose cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985 Jan;60(1), 174–177.
9. Dorgan JF, Reichman ME, Judd JT, i wsp. Relation of energy, fat, and fiber intakes to plasma concentrations of estrogens and androgens in premenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 1996; 64(1), 25–31.
10. Dorgan JF, Reichman ME, Judd JT, i wsp. The relation of reported alcohol ingestion to plasma levels of estrogens and androgens in premenopausal women (Maryland, United States). *Cancer Causes Control.* 1994 Jan;5(1), 53–60.
11. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, i wsp. Adult Wright change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA.* 2006 Jul 12;296(2), 193–201.
12. Ellison PT. Energetics and reproductive effort. *Am J Hum Biol.* 2003 May–Jun;15(3), 342–351.
13. Eng ET, Ye J, Williams D, Phung S, i wsp. Suppression of estrogen biosynthesis by procyanidin dimers in red wine and grape seeds. *Cancer Res.* 2003 Dec;63(23), 8516–8522.
14. Fung TT, Hu FB, Barbieri RL, i wsp. Dietary patterns, the Alternate Healthy Eating Index and plasma sex hormone concentrations in postmenopausal women. *Int J Cancer.* 2007 Aug 15;121(4), 803–809.
15. Gann PH, Chatterton RT, Gapstur SM, i wsp. The effects of a low-fat/high-fiber diet on sex hormone levels and menstrual cycling in premenopausal women: a 12-month randomized trial (the diet and hormone study). *Cancer.* 2003 Nov;98(9), 1870–1879.
16. García-Closas M, Herbstman J, Schiffman M, i wsp. Relationship between serum hormone concentrations, reproductive history, alcohol consumption and genetic polymorphisms in pre-menopausal women. *Int J Cancer.* 2002 Nov;102(2), 172–178.
17. Goldin BR, Woods MN, Spiegelman DL, i wsp. The effect of dietary fat and fiber on serum estrogen concentrations in premenopausal women under controlled dietary conditions. *Cancer.* 1994 Aug;74(3 Suppl), 1125–1131.
18. Hilakivi-Clarke L, Clarke R. Timing of dietary fat exposure and mammary tumorigenesis: role of estrogen receptor and protein kinase C activity. *Mol Cell Biochem.* 1998 Nov;188(1–2), 5–12.



19. Jasienska G, Ellison PT. Energetic factors and seasonal changes in ovarian function in women from rural Poland. *Am J Hum Biol.* 2004;16, 563–580
20. Jasienska G., Ziomkiewicz A, Thune I, i wsp. Habitual physical activity and estradiol levels in women of reproductive age. *Eur J Cancer Prev.* 2006; 15(5),439–445.
21. Jasińska G, Ellison PT. Physical work causes suppression of ovarian function in women. *Proc Biol Sci.* 1998 Oct;265(1408), 1847–1851.
22. Kaaks R, Lukanova A. Energy balance and cancer: the role of insulin and insulin-like growth factor-I. *Proc Nutr Soc.* 2001 Feb;60(1), 91–106.
23. Key T, Appleby P, Barnes I, i wsp. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94,606–616.
24. Larsson SC, Kumlin M, Ingelman-Sundberg M, i wsp. Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *Am J Clin Nutr.* 2004 Jun;79(6), 935-945.
25. Lutosławska G, Tkaczyk J, Panczenko-Kresowska B, i wsp. Plasma TBARS, blood GSH concentrations, and erythrocyte antioxidant enzyme activities in regularly menstruating women with ovulatory and anovulatory menstrual cycles. *Clin Chim Acta.* 2003 May;331(1–2), 159–163.
26. Maskarinec G, Morimoto Y, Takata Y, i wsp. Alcohol and dietary fibre intakes affect circulating sex hormones among premenopausal women. *Public Health Nutr.* 2006 Oct;9(7), 875–881.
27. Mendelson JH, Lukas SE, Mello NK, i wsp. Acute alcohol effects on plasma estradiol levels in women. *Psychopharmacology (Berl).* 1988;94(4), 464–467.
28. Merklinger-Gruchała A. Ocena zależności pomiędzy dietą a stężeniem estradiolu i progesteronu w cyklach menstruacyjnych kobiet w wieku 24–37 lat. Praca doktorska Uniwersytet Jagielloński Collegium Medium. Kraków, 2010.
29. Muti P, Trevisan M, Micheli A, i wsp. Alcohol consumption and total estradiol in premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998 Mar;7(3), 189–193.
30. Olson BR, Cartledge T, Sebring N, i wsp. Short-term fasting affects luteinizing hormone secretory dynamics but not reproductive function in normal-weight sedentary women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Apr;80(4), 1187–1193.
31. Purohit V. Can alcohol promote aromatization of androgens to estrogens? A review. *Alcohol.* 2000 Nov;22(3), 123–127.
32. Reichman ME, Judd JT, Longcope C, i wsp. Effects of alcohol consumption on plasma and urinary hormone concentrations in premenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 1993 May;85(9), 722–727.
33. Rock CL, Flatt SW, Thomson CA, i wsp. Effects of a high-fiber, low-fat diet intervention on serum concentrations of reproductive steroid hormones in women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol.* 2004 Jun;22(12), 2379–.

34. Rose DP, Goldman M, Connolly JM, i wsp. High-fiber diet reduces serum estrogen concentrations in premenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 1991 Sep;54(3), 520–525.
35. Sarkola T, Mäkisalo H, Fukunaga T, i wsp. Acute effect of alcohol on estradiol, estrone, progesterone, prolactin, cortisol, and luteinizing hormone in premenopausal women. *Alcohol Clin Exp Res.* 1999 Jun;23(6), 976–982.
36. Trevathan WR. Evolutionary Medicine. *Annu. Rev. Anthropol.* 2007. 36, 139–154.
37. Tsolaki M, Grammaticos P, Karanasou C, i wsp. Serum estradiol, progesterone, testosterone, FSH and LH levels in postmenopausal women with Alzheimer's dementia. *Hell J Nucl Med.* 2005 Jan–Apr;8(1), 39–42.
38. Woods MN, Barnett JB, Spiegelman D, i wsp. Hormone levels during dietary changes in premenopausal African-American women. *J Natl Cancer Inst.* 1996 Oct 2;88(19), 1369–1374.
39. Woods MN, Gorbach SL, Longcope C, i wsp. Low-fat, high-fiber diet and serum estrone sulfate in premenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 1989 Jun;49(6), 1179–1183.
40. Wu AH, Pike MC, Stram DO. Meta-analysis: Dietary Fat Intake, Serum Estrogen Levels, and the Risk of Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91, 529–534.

# Środowisko a gospodarka hormonalna u kobiet

*Environment  
and hormone  
(im)balance in  
women*

*część 2*  
**Zaburzenia  
w metabolizmie  
estrogenów  
i ich konsekwencje**

*Dysfunctions in estrogens  
metabolism and their  
consequences*



## Spis treści/Contents

### Część 2/Part 2

#### Zaburzenia w metabolizmie estrogenów i ich konsekwencje *Dysfunctions in estrogens metabolism and their consequences*

**Maria Kapiszewska**

Przedmowa do części 2/Preface – part 2 ..... 137

Wykaz skrótów/List of acronyms..... 143

**Małgorzata Kalemba-Drożdż, Maria Kapiszewska**

Udział polimorfizmu genetycznego w biosyntezie estrogenów.

Ryzyko nowotworów hormonozależnych

*Genetic polymorphism in biosynthesis of estrogens.*

*The risk of hormone-dependent neoplasms*..... 149

Wprowadzenie

*Introduction* ..... 150

Białka wiążące estrogeny

*Estrogen binding proteins* ..... 150

Biosynteza estradiolu

*Biosynthesis of estradiol*..... 151

I faza katabolizmu estradiolu

*Phase I estradiol catabolism* ..... 154

II Faza detoksyfikacji

*Phase II detoxification*..... 157

Podsumowanie

*Summary*..... 159

Literatura

*References*..... 159

**Małgorzata Kalemba-Drożdż, Stanisław Matusik, Tomasz Milewicz,  
Maria Kapiszewska**

Udział metabolitów pośrednich w metabolizmie estrogenów w uszkodzeniach

oksydacyjnych DNA kobiet w ciąży analizowany metodą ścieżek

*Intermediate metabolites of estrogen metabolism in oxidative DNA damage*

*in pregnant women studied by paths*..... 163

Wprowadzenie

*Introduction* ..... 165

Zarys metabolizmu hormonów płciowych i ich znaczenie w ciąży

*Sex hormone metabolism and its significance in pregnancy*..... 166

Uszkodzenia oksydacyjne DNA a hormony płciowe

*Oxidative DNA damage and sex hormones*..... 168

## Spis treści

Współzależności pomiędzy $17\beta$ -estradiolem a metabolitami w szlaku metabolicznym estrogenów <i>Relationship between <math>17\beta</math>-estradiol and estrogen metabolites in the estrogen metabolic route</i> .....	171
Udział cholesterolu, $17\beta$ - estradiolu, progesterony, oraz DHEA w poziomie uszkodzeń DNA w limfocytach ciężarnych kobiet – analiza ścieżek <i>Contribution of cholesterol, <math>17\beta</math>-estradiol, progesterone and DHEA to the level of DNA damage in lymphocytes of pregnant women – path analysis</i> .....	172
Podsumowanie <i>Summary</i> .....	176
Literatura <i>References</i> .....	178

### **Jerzy Jaśkiewicz, Jagoda Draj, Dorota Lizak**

Heterogenność puli kwasów tłuszczowych w organizmie człowieka ze szczególnym uwzględnieniem metabolizmu tych związków w okresie ciąży <i>Heterogeneity of fatty acids in human body with particular emphasis on metabolism of these compounds in pregnancy</i> .....	181
Wprowadzenie <i>Introduction</i> .....	182
Lokalizacja kwasów tłuszczowych w organizmie człowieka <i>Fatty acid location in human body</i> .....	183
Metabolizm kwasów tłuszczowych <i>Fatty acid metabolism</i> .....	183
Kwasy tłuszczowe – łożysko <i>Fatty acids – placenta</i> .....	185
Przemiany kwasów tłuszczowych <i>Metabolism of fatty acids</i> .....	185
Ekspresja genów a przemiany lipidów <i>Genes expression vs. lipid metabolism</i> .....	187
Przemiany kataboliczne kwasów tłuszczowych <i>Fatty acid catabolism</i> .....	188
Tkanka tłuszczowa w życiu płodowym <i>Fatty tissue in fetal life</i> .....	190
Zależności substratowe stanów sytości i głodu <i>Substrate dependence of satiate and famine state</i> .....	191
Przemiany kwasów tłuszczowych w ciąży i laktacji <i>Fatty acid metabolism in pregnancy and lactation</i> .....	191
Przemiana lipidów w organizmie płodu <i>Lipid metabolism in fetus</i> .....	192
Literatura <i>References</i> .....	193

**Ewa L. Gregoraszczyk****Ksenoestrogeny środowiskowe a zaburzenia płodności i inne skutki zdrowotne**  
*Environmental xenoestrogens vs. impaired fertility and other health effects*..... 199

Wprowadzenie	
<i>Introduction</i> .....	200
Mechanizm działania ksenoestrogenów	
<i>Mechanism of activity of xenoestrogens</i> .....	201
Wpływ „endocrine disruptors” na rozród kobiet	
<i>The impact of “endocrine disruptors” on women fertility</i> .....	202
Wpływ na oś Podwzgórze–Przysadka–Jajnik (HPO Axis)	
<i>The impact on HPO Axis</i> .....	202
Wpływ substancji chemicznych na funkcję jajników	
<i>The impact of chemicals on ovarian functions</i> .....	204
Podsumowanie	
<i>Summary</i> .....	209
Literatura	
<i>References</i> .....	209

**Anna Merklinger-Gruchała, Maria Kapiszewska****Oddziaływanie zanieczyszczeń powietrza na kondycję płodu**  
*The impact of air pollution on the condition of the fetus*..... 213

Wprowadzenie	
<i>Introduction</i> .....	214
Wpływ zanieczyszczeń powietrza na płód	
<i>The impact of air pollution on fetus</i> .....	217
Skrócony okres ciąży i upośledzenie wzrostu płodu jako przyczyny niskiej masy urodzeniowej	
<i>Preterm births and intrauterine growth retardation as the causes of low birth weight</i> .....	217
Parametry antropometryczne noworodków a środowisko zewnętrzne	
<i>Neonatal anthropometric parameters and external environment</i> .....	218
Wpływ zanieczyszczeń środowiska w okresie życia płodowego a konsekwencje w życiu dorosłym	
<i>Long-term consequences of exposure to air pollutants during pregnancy</i> .....	221
Wpływ zanieczyszczeń powietrza w dorosłości na układ rozrodczy	
<i>Impact of air pollution on the adult reproductive system</i> .....	222
Problemy metodologiczne związane z badaniem zależności pomiędzy zanieczyszczeniem powietrza a stanem zdrowia noworodków	
<i>Methodological problems associated with investigation of the relationship between air pollution and infant health</i> .....	223
Podsumowanie	
<i>Summary</i> .....	223
Literatura	
<i>References</i> .....	224

**Maria Kapiszewska**

„Rozmowa receptorów” ER – AhR i epigenetyczna pamięć.

Mechanizm adaptacyjny czy wzrost toksyczności środowiskowych zanieczyszczeń?

ER – AhR “receptor cross-talk” and epigenetic memory.

*Adaptive mechanism vs. the increase in toxicity of environmental pollutants* ..... 227

Wprowadzenie

*Introduction* ..... 228

Udział receptorów AhR i ER w metabolizmie ksenobiotyków i 17β-estradolu

*Contribution of AhR and ER receptors to xenobiotic and 17β-estradiol metabolism* ..... 230

„Rozmowa receptorów” AhR i ER, czyli łączenie się szlaków sygnałowych

*ER and AhR “receptor cross-talk” as the signaling pathway connection* ..... 233

Zanieczyszczenia powietrza a zmiany w metylacji DNA

*Air pollution vs. the changes in DNA methylation* ..... 236

Podsumowanie

*Summary* ..... 239

Literatura

*References* ..... 239

**Kazimierz Karolewski**

Profilaktyka i leczenie najczęstszych hormonozależnych nowotworów złośliwych u kobiet

*Prevention and treatment of hormone-dependent cancers common in women* ..... 245

Wprowadzenie

*Introduction* ..... 246

Diagnostyka i terapia onkologiczna – terminologia

*Diagnosis and oncological therapy – terminology* ..... 247

Hormony jako czynniki ryzyka nowotworzenia

*Hormones as risk factor for tumorigenesis* ..... 248

Rak piersi

*Breast cancer* ..... 249

Rak błony śluzowej macicy

*Endometrial cancer* ..... 251

Rak szyjki macicy

*Cervical cancer* ..... 253

Rak jajnika

*Ovarian cancer* ..... 254

Podsumowanie

*Summary* ..... 256

Literatura

*References* ..... 256



## *Przedmowa do części 2*

W pierwszej części monografii, zatytułowanej „Przyczyny zmienności w stężeniach hormonów płciowych”, ograniczono się do rozważań na temat ewolucyjnych i ekologicznych przyczyn (żywienie, aktywność fizyczna, bilans energetyczny, stres itp.) zmienności w stężeniach hormonów płciowych kobiet w wieku reprodukcyjnym. Nie ulega wątpliwości, że takim badaniom, głównie antropologicznym, powinny towarzyszyć badania biochemiczne i genetyczne. To one pokażą bowiem wpływ, jaki te czynniki – środowiskowe i osobnicze – wywierają na szlak metaboliczny estrogenów, a także określą zmiany w mechanizmie reakcji, których konsekwencją może być tak zagrożenie zdrowia kobiety, jak i kondycji potomstwa. Ten typ badań wskaże na osobnicze uwarunkowania, jakim jest profil genetyczny. Właśnie w genach bowiem często drobne – ale istotne z punktu widzenia konsekwencji – zmiany, gromadzone w procesie ewolucyjnym w populacji, a znajdujące swój wyraz w aktywności enzymów mogą przyczynić się do wyjaśnienia obserwowanej zmienności w stężeniach estrogenów (tak wewnątrzosobniczej, jak i międzypersonicznej). Identyfikacja ta może pomóc w wyjaśnieniu różnic w poziomie hormonów występujących w grupach etnicznych czy populacjach zamieszkujących odrębne rejony geograficzne. Tak wieloaspektowe podejście w wyjaśnieniu tych zagadnień powinno skutecznie przyczynić się do znalezienia przyczyn zwiększonego ryzyka zachorowań na różne choroby związane pośrednio lub bezpośrednio z produkcją hormonów płciowych kobiet, a także wskazać, jaki typ zagrożeń środowiskowych w okresie ciąży może zagrozić – tak bezpośrednio, jak i w życiu dorosłym – zdrowiu potomstwa. A to z kolei zwiększy szanse skutecznych działań prewencyjnych.

W części drugiej, zatytułowanej „Zaburzenia w metabolizmie estrogenów i ich konsekwencje”, uwaga autorów skupiona została na kilku zagadnieniach, między innymi na wpływie, jaki na przebieg reakcji biochemicznych – zachodzących w szlaku metabolicznym estrogenów – wywiera zmienność polimorficzna genów kodujących enzymy, biorące udział w tych reakcjach; na wpływie, jaki wywiera na ten przebieg obecność

czynników środowiskowych, jak i składniki diety czy zanieczyszczenia środowiska, głównie ksenoestrogeny i zanieczyszczenia gazowe i pyłowe w powietrzu. Szczególną uwagę poświęcono mechanizmom tych procesów, analizując na przykład skutki komunikacji zachodzące między receptorami estrogenowymi ER a receptorami aryłowymi, swoistymi dla zanieczyszczeń środowiskowych (AhR). Nie pominięto także konsekwencji, do jakich z powodu obecności takich czynników może dochodzić i to zarówno na poziomie płodności, pogorszenia kondycji zdrowotnej płodu, jak i wzrostu ryzyka chorób nowotworowych, wynikającego z zaburzeń w stabilności genetycznej.

Ustalony rytm biologiczny, wyznaczający cykliczność menstruacyjną u dojrzałych płciowo kobiet, wynika z ścisłej współpracy między podwzgórzowymi neuronami GnRH, komórkami przysadki a układem reprodukcyjnym, której rezultatem jest produkcja hormonów płciowych. Obserwowana i powtarzająca się w każdym cyklu miesięcznym zmienność w stężeniu tych hormonów odzwierciedla potencjalną zdolność kobiety do zapłodnienia, jest także, w pewnym sensie, wyznacznikiem zdrowia kobiety.

W pierwszym rozdziale – **Kalemba i wsp.** – omówiony został szlak metaboliczny produkcji estrogenów, ze szczególnym uwypukleniem roli enzymów biorących w nim udział i znaczenia ich aktywności. Przebieg reakcji i wydajność w powstawaniu metabolitów pośrednich wiąże się bowiem w sposób bezpośredni z aktywnością tych enzymów, a ona w dużym stopniu warunkowana jest polimorfizmem kodujących je genów. Wiele z tych polimorficznych wariantów odpowiada za produkcję enzymów o mniejszej aktywności, co powoduje zmniejszenie stężenia produktów pośrednich, powstających w szlaku metabolicznym estrogenów, a także samych produktów końcowych. Jest to o tyle istotne, że przy niesprzyjających warunkach (styl życia, stres, sport wyczynowy) może to doprowadzić do zmniejszonych zdolności reprodukcyjnych czy też wpłynąć na prawidłowy rozwój płodu.

Poziom produkcji estrogenów ma także inne ważne znaczenie. Z badań epidemiologicznych wynika bowiem, że im większa całżyciowa dawka estrogenów, tym większe ryzyko, że u kobiety dojdzie do rozwoju nowotworów, głównie piersi. Wczesna menarche, późna menopauza, późny wiek urodzonego pierwszego dziecka, mała dieta, to determinanty takiego ryzyka. Oznacza to, że wczesne ciążę zmniejszają takie ryzyko. Paradoksalnie, estrogeny mają więc zarówno pozytywny, jak i negatywny wpływ na organizm kobiety.

Prezentowane przez **Kalembę i wsp.** w kolejnym rozdziale wyniki badań empirycznych pokazują, że w okresie ciąży, kiedy stężenie estradiolu jest niemal stukrotnie wyższe w porównaniu z okresem fazy folikularnej,  $17\beta$ -estradiol wywiera ochronny wpływ na endogenne oksydacyjne uszkodzenia DNA, badane w limfocytach kobiet w ciąży. Można się pokusić o stwierdzenie, że hormon ten pełni funkcję przeciwutleniającą, pomagając w neutralizacji powstających w komórce rodnikowych form tlenu. W skonstruowanym modelu autorzy oceniali udział procentowy głównych metabolitów szlaku

metabolicznego estrogenów, takich jak cholesterol, DHEA, progesteron i  $17\beta$ -estradiol w uszkodzeniach oksydacyjnych. Jest to o tyle istotne, że powstające podczas ciąży reaktywne formy tlenu, a tym samym rosnący stres oksydacyjny – pełniący ważną rolę w sygnalizacji komórkowej – może wywoływać zaburzenia równowagi oksydacyjnej. Zaburzenia mogłyby działać destrukcyjne na poziomie komórki, a nawet organów, co zakłóciłoby prawidłowy przebiegu ciąży. Wyniki uzyskane z prezentowanego w tym rozdziale modelu ścieżkowych oddziaływań pokazują odwrotną zależność między wielkością uszkodzeń DNA, a stężeniem  $17\beta$ -estradiolu. Ta antyoksydacyjna rola  $17\beta$ -estradiolu wydaje się także istotna w hamowaniu peroksydacji lipidów, co ma szczególne znaczenie dla rozwijającego się centralnego układu nerwowego płodu. Ten ochronny efekt może także być istotny podczas intensywnej syntezy kwasów tłuszczowych, zachodzącej w adipocytach gruczołów piersiowych ciężarnych kobiet.

O przebiegu przemian lipidowych, u kobiet w ciąży – ze szczególnym uwzględnieniem współzależności między organizmem matki i organizmem płodu oraz o ich roli w funkcji laktacyjnej gruczołów piersiowych, pisze **Jerzy Jaśkiewicz** w rozdziale trzecim. Podkreśla on znaczenie niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych w diecie matki, koniecznych do prawidłowego rozwoju tkanki mózgowej płodu i terminowego porodu. Zwraca także uwagę na konieczność poznania składu lipidowego komórki jajowej, która najprawdopodobniej jest źródłem kwasów tłuszczowych we wczesnym etapie podziałów zapłodnionej komórki. W późniejszych etapach, zaznacza Jaśkiewicz, kiedy uformowało się już łożysko, substraty budulcowo-energetyczne są stale uzupełniane przez matkę. Intensywna synteza endogennych lipidów w wątrobie i mózgu płodu zachodzi już po 12 tygodniach ciąży, a w ostatnich 10 tygodniach ciąży następuje intensywny rozwój tkanki tłuszczowej płodu. Duża ilość tkanki tłuszczowej (około 10% masy ciała) u noworodka, a także powiększająca się tkanka tłuszczowa gruczołu mlekowego, stanowią potencjalne miejsce gromadzenia się zanieczyszczeń środowiskowych, a zwłaszcza tych rozpuszczalnych w tłuszczach, związki te zdolne są bowiem do pokonania bariery krew-łożysko. Do takich zanieczyszczeń należą polichlorowane węglowodory aromatyczne, a także polichlorowane bifenyle. W kolejnym rozdziale (czwartym) **Ewa Gregoraszcuk** opisuje, w jaki sposób zanieczyszczenia te wpływają na: płodność, cykl menstruacyjny, zmiany w endometrium, w gruczole piersiowym, na powstawanie różnych wad rozwojowych płodu, ale także, jak wpływają one na wzrost ryzyka nowotworów hormonozależnych. W rozdziale tym omówiony został także mechanizm działania tych zanieczyszczeń i zaburzenia, jakie wywołują one na poziomie jajnika, endometrium oraz w funkcjonowaniu osi podwzgórze-przysadka-jajnik.

Innym typem zanieczyszczeń – także manifestującym się na poziomie zaburzeń rozwoju płodu – są zanieczyszczenia znajdujące się w powietrzu, takie jak cząstki pyłowe (np. PM10), tlenek węgla, dwutlenek siarki, tlenki azotu i inne. O następstwach ich działania, głównie analizowanych na poziomie rozwoju płodu, w rozdziale piątym piszą **Anna**

**Merklinger-Gruchała i Maria Kapiszewska.** Szczegółowo opisany został przez autorki rodzaj i poziom zanieczyszczeń oraz zmiany, do jakich doszło w ostatnich latach w jednym z najbardziej zanieczyszczonych miast w Polsce – Krakowie. Przedstawione wyniki badań własnych, ale także dane z literatury światowej wskazują, że obecność tych zanieczyszczeń może upośledzać wewnątrzmaciczny wzrost płodu, skutkując spadkiem masy urodzeniowej noworodka. Efekt ten jest także zależny od trymestru, w którym do takiego narażenia doszło. Ekspozycja na zanieczyszczenia powietrza w okresie prenatalnym, dodają autorki tego rozdziału, może mieć także odległe skutki obserwowane w życiu dorosłym, w postaci zwiększonego ryzyka zachorowań na wiele tzw. chorób cywilizacyjnych.

Składniki toksyczne – czy inne, równie szkodliwe dla organizmu – zawsze otaczały człowieka; warunki środowiskowe zmieniały się nieustannie. Sukces ewolucyjny polegał na umiejętnościach adaptacyjnych. Brak tej umiejętności przystosowania oznaczał śmierć i to często bezpotomną. Przetrwanie zatem zależało od osobniczej zdolności przystosowawczej, i jeśli zdolność ta manifestowała się na poziomie genów, i to w gametach, to reprodukcja umożliwiała utrwalenie się tej cechy w kolejnych pokoleniach. Dzisiaj wiemy już, że nie musi to być mutacja, która na przykład zwiększa efektywność enzymów detoksykacyjnych. Mutacje bowiem to całkowicie przypadkowa zmiana. Nie pozwalają one wytłumaczyć niezwyklej wręcz zdolności adaptacyjnej organizmów. Staje się to możliwe dzięki szybko rozwijającej się gałęzi wiedzy zwanej epigenetyką (dziedziczenie pozagenowe).

Wiedza o mechanizmie takiego dziedziczenia pozwala także coraz lepiej zrozumieć obserwowaną do tej pory jedynie na poziomie badań epidemiologicznych, zależność pomiędzy wpływem, jaki środowisko wywiera na rozwijający się płód, a skutkami tych oddziaływań nie tylko w życiu dorosłym, ale nawet w kondycji zdrowotnej kolejnych pokoleń. O tych zagadnieniach, a także o mechanizmie i bezpośrednich, odległych czasowo skutkach zmian, jakie w ekspresji genów wywołuje tzw. rozmowa między receptorami (*cross-talk*), napisała **Maria Kapiszewska**. Konserwatywny ewolucyjnie mechanizm adaptacyjny polega na komunikacji między receptorem estrogenowym ER, a aktywowanym obecnością ksenobiotyku, receptorem arylowym, AhR. W obecności ksenobiotyków czy 17 $\beta$ -estradiolu uaktywnione receptory przenoszą informacje do jądra komórkowego. Proces ten dzięki temu, że obydwa receptory są czynnikami transkrypcyjnymi uaktywnia geny, których transkrypcja zależna jest od tych receptorów poprzez przyłączenie zmienionego receptora do odpowiedniego rejonu genu (*estrogen response element*). W ten sposób dochodzi do ekspresji tego genu i powstania enzymu. Co prawda receptory dla estrogenów i zanieczyszczeń są różne, ale są w pewien sposób współzależne i uaktywnienie nawet jednego z nich zapoczątkowuje szereg procesów, które mogą doprowadzić do uruchomienia bądź zahamowania ekspresji genów zależnych od „konkurenta”. Konkurenta, bo obydwa typy związków podlegają procesowi hydroksylacji z udziałem tych samych enzymów (CYP1A1 i CYP1B1). Obecność ksenobiotyków

może także doprowadzić do degradacji receptora estrogenu, tym samym uniemożliwiając tym hormonom pełnienie przypisanych im funkcji w organizmie. Dobrze to, czy źle? Maria Kapiszewska (w rozdziale szóstym) przedstawia argumenty przemawiające za tym, że taka strategia organizmu może być w pewnych warunkach lepsza. Lepiej, aby w zbyt zanieczyszczonym środowisku nie dochodziło do zapłodnienia, bowiem szansa na przeżycie płodu jest mniejsza, jakość potomstwa kiepska a koszt energetyczny ogromny.

Drugim omawianym w tym rozdziale mechanizmem jest proces kontrolujący transkrypcję genów, na który wpływ ma również zanieczyszczenie powietrza. Są to zmiany w metylacji DNA w obrębie regionów promotorowych genów w dinukleotydowych sekwencjach CpG. Skutki tych zmian zależą od tego, jakich genów one dotyczą. Mogą dotyczyć zmian w dziedziczeniu cech rodzicielskich – piętnowanie genów – jako odpowiedź komórek na zmiany środowiskowe i to na tak wczesnym etapie, jak rozwój zarodka. Najczęściej mówimy wtedy o swoistej adaptacji, która polega na aktywacji bądź wyciszeniu transkrypcji genów, a tym samym na modyfikacji biologicznych funkcji organizmu. Może to skutkować większym przystosowaniem do zmieniającego się środowiska, ale także podnosić wrażliwość organizmu na rozwój chorób chronicznych w życiu dorosłym. Jeśli do wyciszenia ekspresji dochodzi w genach supresorowych, to może dochodzić do wzrostu ryzyka nowotworów, jeśli zaś wyciszenie ekspresji dotyczy onkogenów, to ryzyko się zmniejsza. Należy się zatem spodziewać, że narażenie kobiety ciężarnej na obecność zanieczyszczeń może wywołać zmiany w profilu metylacji DNA („zaprogramowanie płodowe”) w komórkach płodu, wywołując odległe skutki. Innym czynnikiem – wpływającym na takie „zaprogramowanie płodowe” – może być suplementacja kwasem foliowym. To właśnie ta witamina, dostarczając grup metylowych do metylacji DNA, ułatwia usuwanie potencjalnie niebezpiecznych związków pośrednich, powstających w procesie hydroksylacji. Wiele badań wskazuje na to, że gromadzenie się katecholi estrogenów powstających w tym procesie może być przyczyną wzrostu ryzyka rozwoju nowotworów hormonozależnych.

Autorzy podejmują też problem zwiększonego ryzyka raka gruczołu piersiowego i innych nowotworów narządów płciowych kobiet. Ostatni rozdział monografii, na temat czynników ryzyka ze szczególnym uwzględnieniem roli hormonów, rozpoznania, leczenia i profilaktyki został napisany przez **Kazimierza Karolewskiego**. Rozdział ten uznać można za swoiste podsumowanie stanu wiedzy na ten już cywilizacyjny problem, dotyczący zdrowia współczesnego człowieka.

Maria Kapiszewska



## Wykaz skrótów *List of acronyms*

17 $\beta$ -HSD	– dehydrogenaza 17 $\beta$ -hydroksysteroidowa
3 $\beta$ -HSD	– dehydrogenaza 3 $\beta$ -hydroksysteroidowa
8-okso-G	– 8-oksoguanina
AhR	– receptor wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych
AHRR (ang. <i>AHR Repressor</i> )	– białko represorowe receptora AhR
Ar	– argon
AR	– receptor androgenowy
ARNT (ang. <i>AHRNT Nuclear Translocator</i> )	– translokator receptora jądrowego wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych
białko BMP-15	– białko morfogenetyczne kości
BMI (ang. <i>Body Mass Index</i> )	– wskaźnik masy ciała
Ca 125 (ang. <i>Cancer Antigen 125</i> )	– białko antygenowe
Cd	– kadm
CHOL	– cholesterol
CO	– tlenek węgla
CO <sub>2</sub>	– dwutlenek węgla
COMT	– katecholo- <i>O</i> -metyltransferaza
CpG	– dinukleotyd cytozyna – wiązanie fosfodiesterowe – guanina

## Wykaz skrótów

CYP	– cytochrom z grupy enzymów wykazujących aktywność monooksygenazy
CYP11A1	– cytochrom z rodziny cytochromów P450, desmolaza cholesterolowa
CYP17	– 17 $\alpha$ -hydroksylaza steroidowa
CYP19	– aromataza, kluczowy enzym biosyntezy hormonów steroidowych
CYP1A1	– gen cytochromu P 450
CYP1B1	– gen cytochromu P 450
DDT	– Dichlorodifenylotrichloroetan-insektycyd
DHEA	– dehydroepiandrosteron
DHEA-S	– siarczan dehydroepiandrosteronu
DMBA 7,2	– dimetylobenzeno[a]antracen
DNA (ang. <i>Deoxyribonucleic Acid</i> )	– kwas deoksyrybonukleinowy
DNMT	– enzym metylotransferaza DNA adenino- i cytozyno- specyficzne
E2, EST	– 17 $\beta$ -estradiol
EDC (ang. <i>Endocrine Disrupting Chemicals</i> )	– substancje zaburzające gospodarkę hormonalną organizmu; endokryjne środowiskowe związki rozprzegające
Endo III	– endonukleaza III, enzym z grupy hydrolaz, rozrywa wiązania fosfodiesterowe w DNA
ER	– receptor estrogenowy
ERE (ang. <i>Estrogen Response Element</i> )	– specyficzna sekwencja DNA, element odpowiedzi na estrogeny



## Wykaz skrótów

FIGO (ang. <i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i> )	– Międzynarodowa Federacja Ginekologów i Położników
Fpg	– formamidopirymidyno-DNA-glikozylaza
FSH (ang. <i>Follicle-Stimulating Hormone</i> )	– hormon folikulotropowy
G1, G2, G3 (ang. <i>Grading</i> )	– stopnie zróżnicowania histologicznego
GnRH	– hormon stymulujący wydzielania gonadoliberyny
GR	– receptor glukokortykoidowy
GST	– transferazy glutationowe
HPO axis (ang. <i>Hypothalamic-Pituitary-Ovarian axis</i> )	– oś podwzgórze–przysadka–jajnik
HPV 16 i 18 (ang. <i>Human Papilloma Virus</i> )	– wirus brodawczaka ludzkiego typ 16 i 18
HSP90	– białka opiekuńcze
HTZ (ang. <i>Hormone Replacement Therapy, HRT</i> )	– hormonalna terapia zastępcza
IGF <sub>1</sub> (ang. <i>Insulin-like Growth Factor 1</i> )	– insulinopodobny czynnik wzrostu
IUGR (ang. <i>Intrauterine Growth Retardiation</i> )	– ograniczenie wzrostu wewnątrzmacicznego płodu
LH (ang. <i>Luteinizing Hormone</i> )	– hormon luteinizujący
LINE-1 (ang. <i>Long Interspersed Nucleotide Element</i> )	– długie, retroelementy (transpozony) zawierające powtarzające się sekwencja w DNA

## Wykaz skrótów

MTHFR	– reduktaza metylotetrahydrofolianowa; enzym biorący udział w metabolizmie folianów.
NO <sub>2</sub>	– dwutlenek azotu
PAH	– wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne
PBB	– polibromowe bifenyle
PBDE	– polibromowane dibenzoetery
PCB	– polichlorowane bifenyle
PCDD	– polichlorowane dibenzo-p-dioksyny
PCDF	– polichlorowane dibenzofurany
PCN	– chloronaftaleny
PM (ang. <i>Particulate Matter</i> )	– pyły zawieszone w powietrzu
PM <sub>10</sub> i PM <sub>2,5</sub> (ang. <i>Particulate Matter</i> )	– cząsteczki pyłu zawieszonego w powietrzu o średnicy aerodynamicznej ziaren do 10 μm lub 2,5 μm
PROG	– progesteron
PTFE	– politetrafluoroetylen
PXR (ang. <i>pregnane X receptor</i> )	– receptor pregnanu X
SXR (ang. <i>Steroid and Xenobiotic Receptor</i> )	– receptor steroidów i ksenobiotyków
QE2	– chinonowa pochodna estradiolu
RFT	– reaktywne formy tlenu
RR (ang. <i>Relative Risk</i> )	– ryzyko względne

## Wykaz skrótów

RTG	– radiodiagnostyka
SAM	– S-adenozynometionina
SGA (ang. <i>Small for Gestational Age</i> )	– hipotrofia wewnątrzmaciczna
SHBG (ang. <i>Sex Hormon Binding Globulin</i> )	– globulina wiążąca sterydy płciowe
SNP (ang. <i>Single Nucleotide Polymorphism</i> )	– polimorfizm pojedynczego nukleotydu
SO <sub>2</sub>	– dwutlenek siarki
SQE2	– semichinonowa pochodna estradiolu
TCDD	– polichlorowane dioksyny
TGF <sub>α</sub> , TGF <sub>β</sub> (ang. <i>Transforming Growth Factors</i> )	– transformujące czynniki wzrostu
USG	– ultrasonografia
WWA	– wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne
XAP2 (ang. <i>XAP2 fusin protein</i> )	– białko fuzyjne
XRE (ang. <i>Xenobiotic Response Element</i> )	– specyficzna sekwencja DNA, element odpowiedzi na ksenobiotyki



# *Udział polimorfizmu genetycznego w biosyntezie estrogenów. Ryzyko nowotworów hormonozależnych*

**Małgorzata Kalemba-Drożdż<sup>1</sup>, Maria Kapiszewska<sup>1\*</sup>**

## **Streszczenie**

Stężenie steroidowych hormonów płciowych w organizmie zależne jest od czynników fizjologicznych, środowiskowych i genetycznych. Poziom estrogenów oraz ich dostępność w organizmie zależy w dużej mierze od aktywności enzymów biorących udział w ich syntezie i katabolizmie oraz siły wiązania estrogenów przez specyficzne białka transportowe i receptory estrogenowe. Wszystkie te białka kodowane są przez polimorficzne geny, co sprawia, że każda osoba charakteryzuje się odmiennymi zdolnościami metabolizowania estrogenów. Natomiast metabolizm estrogenów jest czynnikiem modyfikującym ryzyko zachorowania na nowotwory hormono-zależne.

*Słowa kluczowe: estradiol, polimorfizm genetyczny, kancerogeneza, CYP, COMT*

## *Genetic polymorphism in biosynthesis of estrogens. The risk of hormone-dependent neoplasms*

### **Abstract**

The sex steroid hormones levels depend on the physiological, environmental and genetic factors. The concentration of estrogens and their bioavailability is determined by the activity of enzymes involved in estrogens synthesis, catabolism and the strength of estrogens interaction with specified binding proteins and receptors. All the above proteins are coded by polymorphic genes, which leads to high inter-individual differences in estrogens metabolizing abilities. Whereas the estrogens metabolism is the factor which modulates the risk of hormone-dependent cancers.

*Key words: estradiol, genetic polymorphism, cancerogenesis, CYP, COMT*

---

\* Rozdział został sfinansowany w ramach grantu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego Nr N N303 2403 33.  
1 – Wydział Zdrowia i Nauk Medycznych, Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego.

## Wprowadzenie

Estrogeny są uważane za czynnik kancerogeny, ale stwierdzono także, że w pewnych warunkach mogą wykazywać działanie przeciwutleniające. Natomiast ryzyko nowotworów hormonozależnych wzrasta proporcjonalnie do czasu całkowitej kumulatywnej ekspozycji na estrogeny w ciągu życia kobiety (Mitrunen, 2003; Hiraku, 2001). Stężenie steroidowych hormonów płciowych w organizmie zależne jest od czynników fizjologicznych, środowiskowych i genetycznych. Poziom estrogenów w organizmie warunkuje w dużej mierze aktywności enzymów biorących udział w ich syntezie i katabolizmie, kodowanych m.in. przez polimorficzne geny. Polimorfizm genetyczny to występowanie alternatywnych sekwencji DNA u części populacji (częściej niż u 1%); mogą powodować zmianę: aminokwasu w kodowanym białku, poziomu ekspresji genu lub stabilności transkryptu. Polimorfizm często dotyczy tylko jednego nukleotydu (*SNP – single nucleotide polymorphism*). Polimorfizmy omawianych genów mogą być skorelowane z odmienną podatnością na nowotwory piersi, szyjki macicy oraz mogą być wskaźnikiem wczesnego dojrzewania płciowego, jak pokazały wyniki wielu badań epidemiologicznych (Griffits, 2002; Lai, 2001).

## Białka wiążące estrogeny

W 98% estrogeny w krążeniu występują w postaci związanej z białkami osocza: albuminą oraz globuliną wiążącą sterydy płciowe (SHBG – Sex Hormon Binding Globulin). Niezwiązane z białkami hormony sterydowe mają zdolność przenikania przez błonę komórkową i wiązania się z receptorem cytoplazmatycznym. W obrębie genu kodującego SHBG, zlokalizowanego na 17 chromosomie, zidentyfikowano ponad 10 miejsc polimorficznych (Thompson, 2008). Obecność zmutowanych alleli SHGB oraz zmienność ekspresji genu pod wpływem np.: estrogenów, modyfikuje poziom tej globuliny. Stwierdzono, że wysokie stężenie SHBG we krwi jest skorelowane z mniejszym ryzykiem raka piersi, macicy, prawdopodobnie wskutek zmniejszonego stężenia wolnych hormonów w osoczu (Nagel, 2004; Dunning, 2004).

Oddziaływanie hormonów steroidowych odbywa się poprzez receptory steroidowe obecne w cytoplazmie i jądrze docelowych komórek. Kompleks dimerycznego receptora estrogenowego (ER) związanego z estrogenem pełni rolę jądrowego czynnika transkrypcyjnego w kompleksie polimerazy RNA II zależnej od DNA, który wiąże się do regulatorowych sekwencji EREs (Estrogen Response Elements) w rejonie promotorowym docelowych genów oraz do aktywacji acetylotransferazy histonów, uruchamiając ekspresję genów i np.: stymulując komórkę do podziału.

Zarówno ER- $\alpha$ , jak i ER- $\beta$  występują w licznych formach polimorficznych. W genie kodującym receptor estrogenowy typu *alfa* występują dwa pojedynczonukleotydowe

polimorfizmy w obrębie intronu 1 oraz dwunkleotydomowe powtórzenia (GT) powyżej eksonu 1D, które są związane z modyfikacją ryzyka nowotworów piersi (Boyapati, 2005) prawdopodobnie poprzez zmianę ilości dostępnych receptorów ER- $\alpha$ . W genie kodującym receptor estrogenowy typu beta występują polimorfizmy w obrębie eksonów 5 i 7 (Aschim, 2005), które nie zmieniając sensu informacji genetycznej, mogą istotnie wpływać na stabilność genetyczną komórek poprzez modyfikację siły wiązania estrogenów lub ich oddziaływania z DNA.

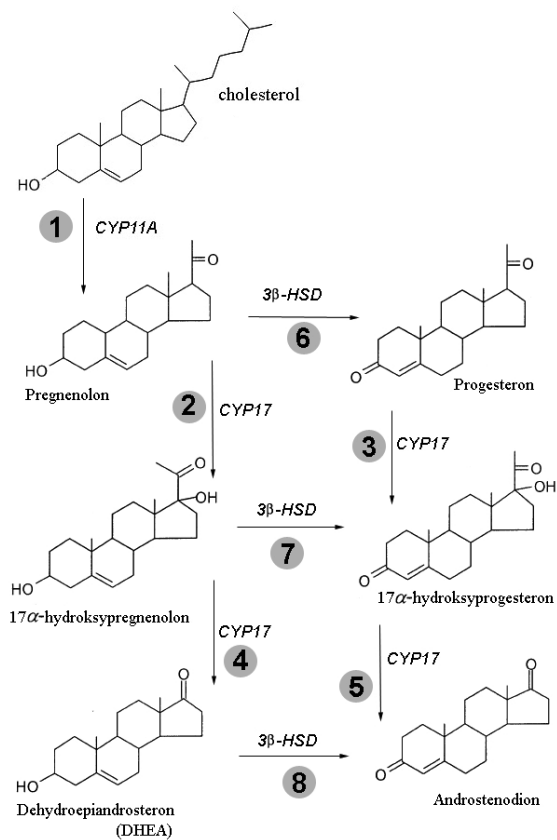
## Biosynteza estradiolu

Steroidowe hormony płciowe powstają z cholesterolu przy udziale hydroksylaz systemu cytochromu P450, NADPH i tlenu cząsteczkowego. Enzymami odpowiedzialnymi za proces biosyntezy estrogenów są: desmolaza cholesterolowa (CYP11A1), 17 $\alpha$ -hydroksylaza (CYP17), aromataza (CYP19) oraz dehydrogenaza 17 $\beta$ -hydroksysteroidowa (17 $\beta$ -HSD).

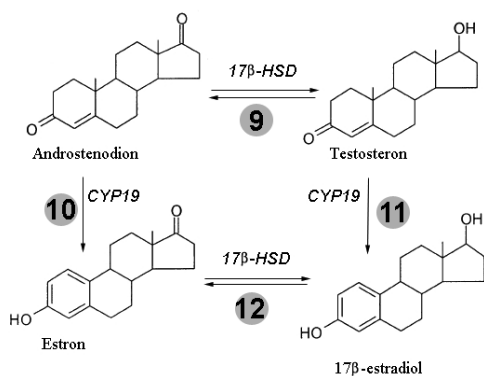
Pierwszy etap biosyntezy estrogenów u kobiet w wieku reprodukcyjnym przebiega w komórkach otoczki wewnętrznej jajników. W tym etapie z cholesterolu powstaje testosteron i androstenodion (Ryc. 1). Dalsze reakcje tego szlaku odbywają się w komórkach ziarnistych (Ryc. 2). Estrogeny są także syntetyzowane przez podskórne komórki tłuszczowe i komórki nabłonkowe sutka, zaś w czasie ciąży produkowane są przez łożysko.

Pierwszym enzymem szlaku biosyntezy hormonów sterydowych jest desmolaza cholesterolowa, czyli cytochrom P450 $\alpha$  11A (CYP11A1) (EC 1.14.15.6). Katalizuje ona reakcję przekształcenia cholesterolu w pregnenolon poprzez odszczepienie łańcucha bocznego (reakcja 1). Gen CYP11A1 jest zlokalizowany na dłuższym ramieniu chromosomu piętnastego (15q24). W rejonie niekodującym 5' genu CYP występuje polimorfizm mikrosatelitarny, polegający na występowaniu powtórzeń pentanukleotydomowych [TTTTA]<sub>n</sub>. Zakłada się, że polimorfizm ten podnosi ryzyko wystąpienia zespołu policystycznych jajników (Modugno, 2004).

Kolejne etapy syntezy hormonów sterydowych katalizuje enzym CYP17 (cytochrom P450c17) (EC 1.14.99.9), posiadający aktywność 17 $\alpha$ -hydroksylazy i 17,20-liazy. Jedno z centrów aktywnych enzymu odpowiada za 17 $\alpha$ -hydroksylację pregnenolonu (reakcja 2) i progesteronu (reakcja 3) do ich 17 $\alpha$ -hydroksylowych pochodnych. Drugie centrum aktywne katalizuje reakcję przekształcenia 17 $\alpha$ -hydroksypregnenolonu w dehydroepiandrosteron (DHEA) (reakcja 4) oraz 17 $\alpha$ -hydroksyprogesteronu w androstenodion (reakcja 5). Centra aktywne CYP17 odpowiedzialne za hydroksylację i hydrolizę podlegają niezależnej regulacji. Aktywność 17,20-liazowa cytochromu CYP17 decyduje o wielkości frakcji pregnenolonu i progesteronu, jaka posłuży do syntezy hormonów płciowych, a jaka do syntezy hormonów kory nadnerczy: kortyzolu (w warstwie pasmowatej) i aldosteronu (w warstwie kłębkowatej) (Kristensen, 2005).



Ryc. 1. Synteza 17β-estradiolu. Etapy od cholesterolu do androstenodiolu



Ryc. 2. Synteza 17β-estradiolu. Etapy od androstenodiolu do 17β-estradiolu. Opis kolejnych reakcji w tekście



Gen CYP17 zawiera 8 eksonów i jest położony na dłuższym ramieniu 10 chromosomu (10q24.3). Polimorfizm genu CYP17 występujący w rejonie 5' genu nie objętym transkrypcją, wynikający z tranzykcji tyminy na cytozynę w pozycji -27 nazwano polimorfizmem A2. Tworzy on kasetę CCACC powyżej promotora genu, sekwencję rozpoznawaną przez czynnik transkrypcyjny SP1, co hipotetycznie może zwiększać częstość inicjacji transkrypcji genu. Pokazano, że kobiety w wieku rozrodczym posiadające ten zmutowany allel CYP17 mają wyższe stężenie estrogenów we krwi w porównaniu do kobiet posiadających allel dziki (A1) (Miyoshi, 2003; Jasińska, 2006). Nie udało się jednak w badaniach *in vitro* wykazać zwiększenia częstości inicjacji transkrypcji genu z tą polimorficzną zmianą. Także ten polimorficzny allel skorelowany jest ze wzrostem ryzyka wystąpienia nowotworów piersi (Mitrunen, 2003, Ahsan, 2005).

Dehydrogenaza 3 $\beta$ -hydroksysteroidowa (3 $\beta$ -HSD,  $\Delta$ 5,4-izomeraza), EC 1.1.1.145, to enzym odpowiadający za izomeryzację pregnenolonu do progesteronu (reakcja 6), 17 $\alpha$ -hydroksypregnenolonu do 17 $\alpha$ -progesteronu (reakcja 7) i DHEA do androsteonodionu (reakcja 8) oraz 16 $\beta$ -hydroksydehydroepiandrosteronu do 16 $\beta$ -hydroksyandrostenodionu. W genie 3 $\beta$ -HSD występują przynajmniej 4 polimorfizmy, które modyfikują sekwencję aminokwasów białka i 7 innych, które być może wpływają na poziom ekspresji białka (Wang, 2007).

Następnie androstenodion zostaje przekształcany w testosteron przez dehydrogenazę 17 $\beta$ -hydroksysteroidową (17 $\beta$ -HSD) (EC 1.1.1.51) [116] (reakcja 9). Gen zlokalizowany na 10 chromosomie (10p14,15) i występuje w nim m.in. polimorfizm Ser312Gly (A/G), wiązany z modyfikacją ryzyka raka endometrium (Dumas, 2010).

Aromataza (EC 1.14.14.1), czyli enzym kodowany przez gen CYP19, katalizuje końcowy etap trzystopniowego utlenienia w reakcji konwersji androstenedionu w estron (reakcja 10) oraz testosteronu w 17 $\beta$ -estradiol (reakcja 11). Aktywność aromatazy decyduje o ostatecznym stężeniu 17 $\beta$ -estradiolu (Milczarek, 2005).

Gen CYP19 leży na dłuższym ramieniu chromosomu 15 (15q21.2) i zawiera dziesięć eksonów. Ekson 1 występuje w kilku kopiach, zaopatrzonych we własne rejony promotorne. Ekspresja genu aromatazy jest tkankowo-specyficzna a regulacja odbywa się przez wykorzystanie alternatywnych promotorów. W genie CYP19 występuje polimorfizm polegający na występowaniu od 7 do 12-krotnych tetranukleotydowych powtórzeń o sekwencji TTTA w obrębie intronu 4, z dodatkowym jeszcze najkrótszym allelem z 7 powtórzeniami sekwencji w połączeniu z delecją trzech nukleotydów TCT powyżej rejonu mikrosatelitarnego (Ahsan, 2005; Berstein, 2004). Badania prowadzone na różnych populacjach wykazują odmienną podatność na nowotwory hormonozależne u kobiet posiadających różne allele CYP19. Zwiększenie ryzyka raka endometrium (szczególnie allel z 10-krotnym powtórzeniem) i piersi (allel [TTTA]<sub>12</sub>) jest związane z najdłuższymi sekwencjami. Pociąga to za sobą większą ekspresję genu i co za tym idzie wyższą syntezę 17 $\beta$ -estradiolu. Natomiast allel najkrótszy (7-krotne powtórzenie tetranukleotydydowe

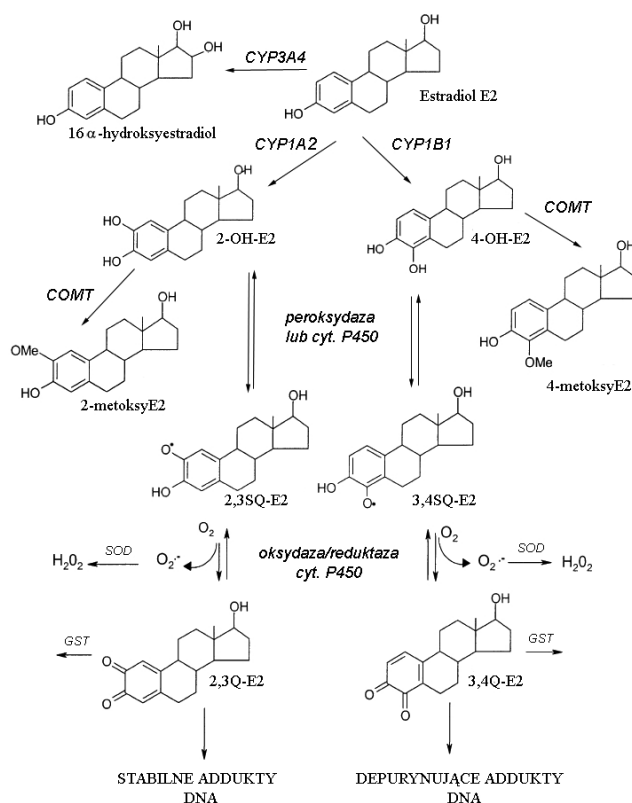
z delecją 3 par zasad [TTTA]<sub>7-3</sub> jest wiązany z podniesieniem ryzyka zachorowalności na nowotwory piersi ER-pozytywne.

W genie kodującym aromatazę, oprócz polimorfizmu mikrosatelitarnego, występuje pojedynczonukleotydowy polimorfizm w niekodującym rejonie 3'. Tranzycja tyminy na cytozynę powoduje spadek stabilności transkryptu.

17β-estradiol może być odwracalnie utleniany do estronu przez dehydrogenazę 17β-hydroksysteroidową (17β-HSD) (reakcja 12) i/lub do estriolu pod wpływem aromatazy z 16-hydroksyandrostenodionu.

### I faza katabolizmu estradiolu

17β-estradiol usuwany jest z organizmu w procesach detoksyfikacyjnych fazy I i II (Ryc. 3).



Ryc. 3. Podstawowe szlaki katabolizmu 17β-estradiolu (E2).

Enzymy I fazy detoksyfikacji: CYP1A2, CYP1B1.

Enzymy II fazy detoksyfikacji: COMT (0-metyltransferaza katecholowa) i GST (transferaza glutationowa).

W przypadku, gdy utlenione metabolity estradiolu nie zostaną inaktywowane przez enzymy II fazy detoksyfikacji, mogą oddziaływać z materiałem genetycznym, tworząc addukty do zasad azotowych DNA.

Produktami katabolizmu w obrębie pierścienia A są estrogeny katecholowe 2- i 4-hydroksyestradiol oraz 2- i 4-hydroksyestron, natomiast w wyniku katabolizmu estrogenów w obrębie pierścienia D powstają 16 $\alpha$ -hydroksyestron i estriol.

CYP1B1 jest głównym enzymem odpowiedzialnym za hydroksylację 17 $\beta$ -estradiolu przy węglu w pozycji 4. Cytochrom P4501B1 ulega ekspresji w tkankach takich jak: serce, mózg, płuca, łożysko, nerki, macica, jajniki, piersi (Lai, 2001). Oprócz estrogenów, enzym ten katabolizuje liczne związki heterocykliczne jak np.: PAH, aminy arylowe, TCDD (tetrachlorodibenzenodioksyny). CYP1B1 ulega konstytutywnej ekspresji, przy czym może ona być dodatkowo indukowana przez wspomniane heterocykliczne substraty za pomocą receptora aryłowęglowodorowego AhR (Aryl Hydrocarbon Receptor).

CYP1B1 jest genem polimorficznym składającym się z 3 eksonów, leżącym na 2 chromosomie (2p21-p22). Występuje w nim 6 pojedynczonukleotydowych polimorfizmów (SNP) (Mitrunen, 2003). Należą do nich: tranzycja cytozyny na tyminę w intronie 1; transwersja cytozyny na guaninę w obrębie eksonu 2 (kodon 48) powodująca zmianę argininy na glicynę; transwersja G na T w eksonie 2 zmieniająca sens kodonu 119 (alanina na serynę); zamiana G na C w eksonie 3 powodująca, że zamiast waliny wbudowywana jest leucyna w kodonie 432; tranzycja cytozyny na tyminę w kodonie 449 (bez zmiany sensu); oraz tranzycja adeniny na guaninę w kodonie 453 (asparagina na serynę). Polimorficzne zmiany w sekwencji 2 i 3 eksonu mają wpływ na zmianę własności katalitycznych białka. Mutacja w kodonie 432 w obrębie eksonu 3, który koduje domenę wiążącą hem, powoduje, iż taki enzym wykazuje 2-4-krotnie wyższą aktywność katalityczną w porównaniu do białka dzikiego typu (Lai, 2001; Sasaki, 2004). Wysoka aktywność CYP1B1 może prowadzić do wzrostu stężenia 4-hydroksyestradiolu w surowicy oraz do zmiany stosunku pomiędzy 4- i 2-hydroksylowymi pochodnymi.

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że polimorfizmy w kodonach 119 oraz 432 są związane ze wzrostem ryzyka zachorowania na raka endometrium oraz piersi (Mitrunen, 2003; Galicchio, 2006; Miyoshi, 2003).

Jednym z enzymów hydroksylujących 17 $\beta$ -estradiol i 17 $\beta$ -estron przy węglu w pozycji 2 pierścienia A jest cytochrom P4501A1. Gen ten ulega ekspresji w tkankach niewątrobowych takich jak: płuca, piersi, limfocyty, łożysko, jednak nie konstytutywnie i bez indukcji trudno nam zaobserwować obecność mRNA cytochromu 1A1. Podobnie jak CYP1B1, CYP1A1 odpowiada za aktywację związków policyklicznych w I fazie detoksyfikacji. Opisano siedem polimorfizmów występujących w obrębie sekwencji genu CYP1A1 leżącego na dłuższym ramieniu chromosomu 15 (15q23) (Lai, 2001).

Dwa z nich, oznaczane jako polimorfizmy m1 oraz m2, są fenotypowo związane ze wzrostem aktywności enzymu (Berstein, 2004). Polimorfizm m1 to tranzycja tyminy na cytozynę w 3' niekodującym odcinku genu w pozycji oddalonej o 250 par zasad od miejsca poliadenylacji, która powoduje zmianę w regulacji ekspresji genu i wydłużenie czasu półtrwania transkryptu w cytoplazmie. Natomiast polimorfizm m2 to tranzycja adeniny na guaninę w eksonie 7, kodującym domenę wiążącą hem, która prowadzi do wbudowywania izoleucyny zamiast waliny w kodonie 462. Sugerowany jest związek polimorficznych form CYP1A1, kodujących enzym o wyższej aktywności ze wzrostem ryzyka zapadnięcia na nowotwory piersi (Miyoshi, 2003). CYP1A1 ze względu na niską specyficzność, katalizuje również reakcję hydroksylacji pierścienia A w pozycji 4. Proporcja pomiędzy produktami 4-hydroksylacji i 2-hydroksylacji wynosi dla CYP1A1 1:4.

CYP1A2 jako najbardziej aktywny enzym odpowiedzialny za 2-hydroksylację 17 $\beta$ -estradiolu i estronu (EC 1.14.14.1.) ma gen zlokalizowany na 15 chromosomie, który ulega ekspresji wyłącznie w wątrobie osób dorosłych. Wystąpienie transwersji A do C w intronie 1 (pozycja 734) powoduje wzmoczenie indukcji ekspresji tego genu. U osób będących nosicielami tego polimorfizmu stwierdzono przewagę 2-hydroksylacji nad 4-hydroksylacją, prowadząc do obniżenia negatywnego wpływu estrogenów na tkanki (Lai, 2001). CYP1A2 w retikulum endoplazmatycznym może katalizować również hydroksylację estrogenów w pozycji 4, jednak te reakcje przebiegają zdecydowanie w mniejszym stopniu niż hydroksylacja w pozycji 2. 2-hydroksypochoodne 17 $\beta$ -estradiolu uważane są za czynnik antyproliferacyjny (Mitrunen, 2003).

Inną drogą metabolizmu 17 $\beta$ -estradiolu i estronu u kobiet jest ich 16 $\alpha$ -hydroksylacja katalizowana przez cytochrom CYP3A4. To również główny enzym odpowiedzialny za katabolizm testosteronu przez 6 $\beta$ - 2 $\beta$ - i 15 $\beta$ -hydroksylację. Zwiększona hydroksylacja w pozycji węgla 16 wydaje się być skorelowana z podniesionym ryzykiem zachorowania na nowotwory piersi (Lai, 2001). Cytochromy P4503A, ze względu na dość niską specyficzność katalizy, odpowiadają również za 2-hydroksylację estrogenów (około 1/3 puli 2-hydroksyestradiolu jest produktem reakcji katalizowanej przez CYP3A4). Wystąpienie tranzycji adeniny na guaninę w 5' regionie regulatorowym genu CYP3A4 (polimorfizm 1B) powoduje zmianę aktywności enzymu. Stwierdzono, iż ta mutacja wiąże się ze spadkiem aktywności hydroksylacji w pozycji 6 oraz wzrostem aktywności 16 $\alpha$ -hydroksylacji polimorficznego enzymu w stosunku do białka dzikiego (Murayama, 2007). CYP3A4 ulega inhibicji w obecności  $\alpha$ -tokoferolu i luteiny oraz ketokonazolu i progesteronu, natomiast jego aktywność rośnie pod wpływem kwercetyny, brokułów i substancji z dymu tytoniowego oraz glukokortykoidów. Sugerowane jest występowanie wyższego poziomu testosteronu u kobiet będących homozygotami zmutowanego allelu. Polimorfizm 1B genu CYP3A4 jest skorelowany z występowaniem wczesnego miesiączkowania u dziewcząt oraz podniesieniem ryzyka zachorowania na raka piersi.

Potwierdza to wysoki poziom 16-hydroksyestronu występujący m.in. w nowotworach piersi, endometrium i szyjki macicy. 16 $\alpha$ -hydroksyestron ma wyższe powinowactwo do ER niż 17 $\beta$ -estradiol [10]. Sugeruje się również, że 16 $\alpha$ -hydroksyestron stymuluje produkcję prostacyklin przez komórki nabłonkowe naczyń krwionośnych (Mueck, 2002). Ponadto stwierdzono, iż 16 $\alpha$ -hydroksyestron wpływa na obniżenie ekspresji receptorów estrogenowych.

## II Faza detoksyfikacji

Katecholowe estrogeny są inaktywowane na drodze *O*-metylacji, glukuronizacji, sulfatacji lub skoniugowania z glutationem. Koniugacja katecholowych estrogenów z którąś z powyższych grup blokuje ich potencjał hormonalny oraz uniemożliwia dalsze utlenianie do reaktywnych wolnorodnikowych związków w cyklu semichinonowym. Reakcje II fazy detoksyfikacji są istotne, ponieważ jeśli do nich nie dojdzie, w trakcie cyklicznych reakcji utleniania i redukcji katecholowych pochodnych estrogenów i przechodzenia pomiędzy formami chinon – hydrochinon z udziałem tlenu cząsteczkowego generowane są duże ilości anionorodnika ponadtlenkowego. Anionorodnik ponadtlenkowy może być redukowany enzymatycznie lub nieenzymatycznie do nadtlenu wodoru i dalej do innych RFT. Generowanie RFT prowadzi do nasilenia się stanu stresu oksydacyjnego w komórce.

RFT powstają również w wyniku alternatywnych reakcji nieenzymatycznych estrogenów katecholowych z jonami metali. Produkty pośrednie tych przemian mogą modyfikować zasady azotowe, wprowadzać pojedyncze pęknięcia do nici i oksydacyjne uszkodzenia DNA.

Główną drogą inaktywacji 2- i 4- katecholowych estrogenów w organizmie jest *O*-metylacja przez *O*-metyltransferazę katecholową (COMT, EC 2.1.1.6.). Metylacja uniemożliwia dalsze przemiany katecholi do chinonów i semichinonów zmniejszając tym samym powstawanie form rodnikowych. COMT katalizuje przeniesienie grupy metylowej z *S*-adenozylu-*L*-metioniny (SAM) na jedną z grup hydroksylowych w ugrupowaniu katecholowym (preferencyjnie przy węglu 3) (Zhu, 2002).

Dwie formy (rozpuszczalna i błonowa) są kodowane przez gen zlokalizowany na dłuższym ramieniu chromosomu 22. W genie COMT występuje polimorfizm w obrębie 3 eksonu. W formie cytoplazmatycznej zmienia ulega adenina na guaninę w kodonie 108, a w formie zasocjowanej z błoną w kodonie 158, co powoduje zastąpienie waliny metioniną, co z kolei skutkuje 3- do 4-krotne zmniejszenie aktywności enzymatycznej białka kodowanego przez allel zmutowany.

Czynnik wpływający na tempo metylacji katalizowanej przez COMT uważa się również dostępność grup metylowych dostarczanych z SAM podczas metabolizmu folianów.

Ich stężenie także zależne jest od aktywności jednego z głównych enzymów szlaku metylacyjnego, reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR) (EC 1.5.1.20), która jest enzymu limitującego cykl aktywnego metylu, kodowanego przez polimorficzny gen MTHFR znajdujący się na chromosomie 1p36.3. W obrębie eksonu 4 kodującego domenę katalityczną MTHFR występuje tranzycja cytozyny na tyminę w pozycji 677 w 222 kodonie, powodując zastąpienie alaniny waliną w białku. Zmiana ta skutkuje powstaniem enzymu o niższej aktywności katalitycznej oraz o niższej stabilności cieplnej w warunkach *in vitro* (Abu-Amero, 2003). Drugi polimorfizm to transwersja adeniny na cytozynę w pozycji 1298 w obrębie eksonu 7. Powoduje ona zamianę w kodonie 429 z glutaminianu na alaninę w obrębie domeny regulatorowej enzymu, co zmniejsza powinowactwo MTHFR do jego inhibitora S-adenozylometioniny (SAM).

Badania nad wpływem COMT na rozwój nowotworu piersi pokazały, że homozygoty LL są bardziej podatne na zachorowanie w okresie przedmenopauzalnym natomiast ryzyko wystąpienia nowotworu piersi w okresie pomenopauzalnym jest niższe niż u kobiet posiadających allel H (Mitrunen, 2003). Może to wynikać z faktu, że kobiety posiadające dwa zmutowane allele są słabiej chronione przed działaniem katecholowych estrogenów. Stwierdzono, że 2-hydroksyestron i 2-hydroksyestradiol są dużo szybciej metabolizowane przez COMT niż 4-hydroksy-pochodne estrogenów. Ponadto 2-metoksyestradiol wykazuje, oprócz hamowania wzrostu komórek nabłonka, fibroblastów mięśnia sercowego, adipocytów, komórek gruczołowych jajnika, jak również właściwości antyangiogenne. Ma niskie powinowactwo do ER i nie wykazuje efektu estrogenowego. Efekt antyproliferacyjny 2-metoksyestradiolu jest wywierany poprzez aktywację ekspresji białek p53 i p34 oraz modulację polimeryzacji mikrotubul (Mueck, 2002).

Inną drogą katabolizmu jest jego koniugacja z glutationem lub grupą sulfonową (Mitrunen, 2001). Transferazy glutationowe (GST) EC 2.5.1.18, to bardzo liczna grupa cytoplazmatycznych enzymów katalizujących koniugację zredukowanego glutationu (GSH) do szeregu związków elektrofilowych, zwiększając tym samym ich rozpuszczalność w wodzie i ułatwiając wydalanie z organizmu. Transferazy glutationowe odpowiadają za inaktywację form chinonowych katecholowych estrogenów. Wszystkie geny z rodziny transferaz glutationowych typu: GSTM, GSTP, GSTT, GSTA i GSTZ występują w formach polimorficznych, co powoduje ogromne międzyosobnicze zróżnicowanie zdolności metabolizowania związków potencjalnie kancerogennych, przy czym np.: połowa populacji kaukaskiej w ogóle nie posiada genu kodującego GSTM1 i/lub genu GSTT1.

Sulfotransferaza steroidowa EC 2.8.2.1 odpowiada za przeniesienie reszty sulfurowej na 17 $\beta$ -estradiol, estron, DHEA i cholesterol. Siarczan estronu jest nieaktywny biologicznie a jego poziom we krwi przekracza 5–10-krotnie stężenie nieskoniugowanych estrogenów takich jak estron, 17 $\beta$ -estradiol i estriol u kobiet w wieku rozrodczym, jak i pomenopauzalnym. Polimorfizm sulfotransferazy powoduje zamianę argininy na histydynę w pozycji 213.

Sulfataza steroidowa katalizuje proces desulfatacji hormonów sterydowych, w której genie zidentyfikowano ponad 10 miejsc polimorficznych (Goodsell, 2006). Ponieważ sulfurowe pochodne estrogenów mają dość długi czas życia mogą stanowić pulę potencjalnie dostępnych hormonów, których stężenie zależy od równowagi między działaniem tych dwóch enzymów, których działanie jest modyfikowane przez posiadane polimorfizmy.

Kolejną drogą usuwania estrogenów z organizmu jest ich koniugacja z kwasem glukuronowym przez UDP-glukuronylotransferazę, w której genie występuje polimorfizm insercji (TA)<sub>n</sub> w obrębie promotora, powodujący obniżenie ekspresji (Lord, 2006).

## Podsumowanie

Każdą osobę charakteryzuje unikalna kombinacja genów polimorficznych kodujących enzymy i białka odpowiedzialne za syntezę estradiolu, jego transport, oddziaływanie i katabolizm. Wynikiem tego jest zdywersyfikowane stężenie estrogenów oraz niezmienne zróżnicowana osobnicza podatność na nowotworowe działanie pochodnych estradiolu.

## Literatura

1. Abu-Amero, K.K., Wyngaard C.A., Dzimir N., Prevalence and role of methylenetetrahydrofolate reductase 677 C-->T and 1298 A-->C polymorphisms in coronary artery disease in Arabs. *Arch Pathol Lab Med*, 2003. 127(10), 1349–1352.
2. Ahsan, H., i wsp., Variants in estrogen-biosynthesis genes CYP17 and CYP19 and breast cancer risk: a family-based genetic association study. *Breast Cancer Res*, 2005. 7(1), R71–81.
3. Aschim E.L., i wsp. Polymorphism in the Estrogen Receptor-β Gene Is Associated with Male Infertility *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005.
4. Berstein, L.M. i wsp., CYP17 and CYP19 genetic polymorphisms in endometrial cancer: association with intratumoral aromatase activity. *Cancer Letters*, 2004. 207, 191–196.
5. Boyapati S.M. i wsp. Polymorphisms in ER-α Gene Interact with Estrogen. Receptor Status in Breast Cancer Survival. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 1093–1098.
6. Dumas I., Diorio C., Polymorphisms in genes involved in the estrogen pathway and mammographic density. *BMC Cancer*. 2010 Nov 22; 10: 636.
7. Dunning, A.M., i wsp., Polymorphisms associated with circulating sex hormone levels in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*, 2004. 96(12), 936–945.

8. Gallicchio, L., i wsp., Polymorphisms in estrogen-metabolizing and estrogen receptor genes and the risk of developing breast cancer among a cohort of women with benign breast disease. *BMC Cancer*, 2006. 6, 173.
9. Goodsell, D.S., The molecular perspective: estrogen sulfotransferase. *Oncologist*, 2006. 11(4), 418–419.
10. Griffiths, H.R., i wsp., Biomarkers. *Mol Aspects Med*, 2002. 23(1–3), 101–208.
11. Hiraku, Y., i wsp., Catechol estrogens induce oxidative DNA damage and estradiol enhances cell proliferation. *Int J Cancer*, 2001. 92(3), 333–337.
12. Jasienska G., i wsp., CYP17 genotypes differ in salivary 17-beta estradiol levels: a study based on hormonal profiles from entire menstrual cycles. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006. 15(11), 2131–2135.
13. Kristensen V.N., i wsp., Gene expression profiling of breast cancer in relation to estrogen receptor status and estrogen-metabolizing enzymes: clinical implications. *Clin Cancer Res*, 2005. 11(2 Pt 2), 878s–883s.
14. Lai J., i wsp., CYP gene polymorphisms and early menarche. *Mol Genet Metab*, 2001. 74(4), 449–457.
15. Lord S.J., i wsp., Polymorphisms in genes involved in estrogen and progesterone metabolism and mammographic density changes in women randomized to postmenopausal hormone therapy: results from a pilot study. *Breast Cancer Res*, 2005. 7(3), R336–344.
16. Milczarek R., Klimek A., [Aromatase-key enzyme of estrogen biosynthesis]. *Postepy Biochem*, 2005. 51(4), 430–439.
17. Mitrunen K., Hirvonen A., Molecular epidemiology of sporadic breast cancer. The role of polymorphic genes involved in oestrogen biosynthesis and metabolism. *Mutat Res*, 2003. 544(1), 9–41.
18. Mitrunen, K., i wsp., Glutathione S-transferase M1, M3, P1, and T1 genetic polymorphisms and susceptibility to breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2001. 10(3), 229–236.
19. Miyoshi Y., Noguchi S., Polymorphisms of estrogen synthesizing and metabolizing genes and breast cancer risk in Japanese women. *Biomed Pharmacother*, 2003. 57(10), 471–481.
20. Modugno F., Ovarian cancer and polymorphisms in the androgen and progesterone receptor genes: a HuGE review. *Am J Epidemiol*, 2004. 159(4), 319–335.
21. Mueck A.O., Seeger H., Lippert T.H., Estradiol metabolism and malignant disease. *Maturitas*, 2002. 43(1), 1–10.
22. Murayama, N., i wsp., Roles of CYP3A4 and CYP2C19 in methyl hydroxylated and N-oxidized metabolite formation from voriconazole, a new anti-fungal agent, in human liver microsomes. *Biochem Pharmacol*, 2007. 73(12), 2020–2026.
23. Nagel Susan C. i wsp. Endocrine control of sexual differentiation: effects of the maternal–fetal environment and endocrine disrupting chemicals. *Advances in Molecular and Cell Biology*, 2004. 34, 15–37.



24. Sasaki M., i wsp., Polymorphisms of the CYP1B1 gene as risk factors for human renal cell cancer. *Clin Cancer Res*, 2004. 10(6), 2015–2019.
25. Thompson D. i wsp. Identification of common variants in the SHBG gene affecting sex hormone binding globulin levels and breast cancer risk in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 December; 17(12), 3490–3498.
26. Wang L. i wsp. Human 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2: Gene sequence variation and functional genomics. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007; 107(1-2): 88–99.
27. Zhu B.T., Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-mediated methylation metabolism of endogenous bioactive catechols and modulation by endobiotics and xenobiotics: importance in pathophysiology and pathogenesis. *Curr Drug Metab*, 2002. 3(3), 321–349.



# *Udział metabolitów pośrednich w metabolizmie estrogenów w uszkodzeniach oksydacyjnych DNA kobiet w ciąży analizowany metodą ścieżek*

**Małgorzata Kalemba-Drożdż<sup>1</sup>, Stanisław Matusik<sup>2</sup>,  
Tomasz Milewicz<sup>3</sup>, Maria Kapiszewska<sup>1\*</sup>**

## **Streszczenie**

W okresie ciąży stężenie hormonów płciowych, m.in.  $17\beta$ -estradiolu (E2), progesteronu, a także metabolitów pośrednich takich jak DHEA, czy cholesterol, będący substratem do ich syntezy. Ten wzrost w stężeniu hormonów powoduje, że rośnie także stężenie potencjalnie genotoksycznych metabolitów rozkładu E2, czyli katecholi estrogenowych, które, jeśli nie zostaną usunięte w reakcji sprzęgania, mogą prowadzić do uszkodzeń oksydacyjnych DNA. Powodem powstawania uszkodzeń są reaktywne formy tlenu (RFT) powstające w reakcjach między wolnorodnikowymi formami semichinonów i chinonów tych związków. Dzieje się tak jednak jedynie wtedy, gdy poziom RFT przekroczy zdolności antyoksydacyjne komórek. Taką ochronną rolę pełni także E2. Może to oznaczać, że powstające RFT, które są także cząsteczkami istotnymi dla sygnalizacji komórkowej podczas rozwoju płodu po spełnieniu swej roli są usuwane z komórek dzięki antyoksydacyjnym właściwościom E2. Pytanie zatem o rolę E2, a także innych produktów metabolizmu estrogenów, z punktu widzenia poziomu oksydacyjnych uszkodzeń DNA w komórkach, wydaje się pytaniem istotnym. Aby przybliżyć odpowiedź na to pytanie, sprawdzono poziom oksydacyjnych uszkodzeń zasad purynowych i pirymidynowych w DNA limfocytów kobiet w ciąży (N=65) metodą kometową, zaś udział cholesterolu, E2, progesteronu i DHEA w poziomie tych uszkodzeń analizowano wykorzystując analizę ścieżek. Pokazana hierarchia wpływów tych metabolitów na uszkodzenia oksydacyjne DNA potwierdziła ochronną rolę E2, podczas gdy pozostałe związki wykazują dodatni efekt. Model ten jednak wyjaśnia zaledwie kilka procent zmienności w poziomie uszkodzeń.

*Słowa kluczowe: hormony płciowe,  $17\beta$ -estradiol, uszkodzenia oksydacyjne DNA, analiza ścieżek*

---

\* Rozdział został sfinansowany w ramach grantu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego Nr N N303 2403 33.

1 – Wydział Zdrowia i Nauk Medycznych, Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego;

2 – Zakład Statystyki i Informatyki, Akademia Wychowania Fizycznego w Krakowie;

3 – Klinika Endokrynologii Ginekologicznej, Collegium Medicum, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński.

## *Intermediate metabolites of estrogen metabolism in oxidative DNA damage in pregnant women studied by paths*

### **Abstract**

Oxidative stress in the human body is caused by excessive generation of reactive oxygen species (ROS), in response to metabolism fluctuations and/or environmental conditions. The level of ROS level in the body is controlled by antioxidative enzymes but also by ingredients of the diet. Excessive production of ROS, exceeding the antioxidant capacity of body can lead to DNA damage. However ROS are not only a destructive factor but they also play an important role in cell signaling and in hormonal status during prenatal life. During pregnancy, sex hormone levels undergo drastic change. That refers to 17 $\beta$ -estradiol, progesterone, and the intermediate metabolites such as DHEA or cholesterol. The increase in concentration of sex hormones also enhances the level of catechol estrogens, which, if not removed by conjugationj can cause oxidative DNA damage as a result of the formation of free radicals in redox-cycling reactions. However, 17 $\beta$ -estradiol is also a naturally occurring antioxidant that during pregnancy may play a protective role. During the entire pregnancy the 17 $\beta$ -estradiol, progesterone, DHEA and cholesterol concentrations were measured in pregnant women (N=65). Using the same blood samples the lymphocytes were isolated and the level of oxidative damage in DNA was evaluated using comet assay. The results, presented as a path analysis, disclosed the hierarchy of influence of these metabolites on the oxidative damage of purine and pyrimidine bases as well as a protective role of 17 $\beta$ -estradiol in oxidative damage produced in cells during pregnancy.

*Key words: sex hormones, 17 $\beta$ -estradiol, oxidative DNA damage, path diagram*

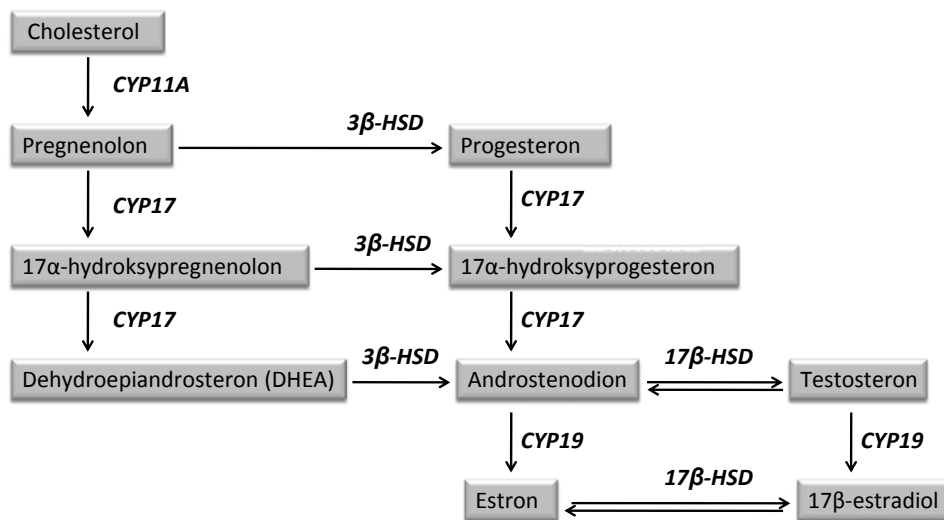
### **Wprowadzenie**

Stres oksydacyjny jest efektem nadmiernej produkcji reaktywnych form tlenu (RFT) powstających podczas metabolizmu w normalnych warunkach fizjologicznych, bądź jako odpowiedź organizmu na warunki środowiskowe. To zaburzenie homeostazy jest zwykle postrzegane jako czynnik destrukcyjny mogący prowadzić do uszkodzenia komórek i tkanek. W szczególności nienaprawione lub błędnie naprawione uszkodzenia w DNA mogą być przyczyną transformacji nowotworowych. Równocześnie RFT są ważnymi cząsteczkami biorącymi udział w sygnalizacji komórkowej uruchamiając np.: transkrypcję genów lub produkcję cytokin. Procesem, w którym RFT odgrywają istotną rolę jest reprodukcyjny cykl życiowy u kobiet, zaczynając od dojrzewania komórek jajowych (oocytów), zapłodnienia, poprzez rozwój embrionu w całym okresie ciąży, do porodu włącznie. Stres oksydacyjny jest równocześnie czynnikiem szeregu klinicznie diagnozowanych zaburzeń takich jak: nadciśnienie podczas ciąży, zrzucawka, niepłodność, powodzenie w zapłodnieniu *in vitro*, czy wzrost ryzyka poronienia. Zachowanie równowagi oksydacyjnej jest regulowane przez poziom enzymów antyoksydacyjnych, a także jest zależne od ilości spożywanych mikroelementów oraz witamin przeciwutleniających.

W artykule przedstawiono wyniki analiz udziału wybranych związków występujących w szlaku metabolicznym  $17\beta$ -estradiolu (E2), a także ich procentowy udział w uszkodzeniach DNA ocenianych w limfocytach kobiet w ciąży mającej prawidłowy przebieg. Starano się ustalić: czy i w jakim stopniu istnieje związek przyczynowo-skutkowy między stężeniami  $17\beta$ -estradiolu, progesteronu, DHEA, cholesterolu, a ilością uszkodzeń DNA. Analizy przeprowadzono metodą ścieżek, umożliwiającą ocenę wielkości oddziaływania bezpośredniego i pośredniego poszczególnych standaryzowanych zmiennych niezależnych (egzogenicznych), którymi są stężenia metabolitów pośrednich; ustalono także hierarchizację tych zmiennych pod względem wielkości wpływów na zmienną zależną, czyli poziom uszkodzeń alkalilabilnych oraz na poziom utlenionych zasad pirymidynowych i purynowych.

## Zarys metabolizmu hormonów płciowych i ich znaczenie w ciąży

Hormonami steroidowymi, które odgrywają najważniejszą rolę w rozwoju płciowym kobiety są  $17\beta$ -estradiol (E2) i progesteron. Ich syntezę przedstawiono schematycznie na rycinie 1.



Ryc. 1. Schemat biosyntezy  $17\beta$ -estradiolu.

CYP11A1 – desmolaza cholesterolowa, 3β-HSD – dehydrogenaza

3β-hydroksysteroidowa, CYP17 –  $17\alpha$ -hydroksylaza, CYP19 – aromataza,

$17\beta$ -HSD dehydrogenaza  $17\beta$ -hydroksysteroidowa

Podczas rozwoju ciąży produkcja zarówno E2, jak i progesteronu jest przejmowana przez łożysko. Od końca 3 miesiąca to głównie ten narząd płodowy jest odpowiedzialny za utrzymanie wysokiego stężenia hormonów we krwi matki i dziecka. Sądzi się, że estrogeny mają tak duże znaczenie w trakcie życia płodowego, ponieważ wpływają na podniesienie poziomu acetylacji histonów, a tym samym na rozluźnienie konformacji chromatyny, przez co zwiększa się dostępność DNA dla kompleksu transkrypcyjnego umożliwiając ekspresję genów niezbędnych w rozwoju płodu (Pasqualini, 2005). E2 łącząc się z receptorem estrogenowym kodowanym przez niezależne geny ER $\alpha$  i ER $\beta$  zmienia jego konformację czyniąc go czynnikiem transkrypcyjnym. Tak uaktywnione receptory wiążą się do specyficznych sekwencji elementu odpowiedzi na estrogeny (ERE, ang. estrogen response element) obecnych w genach docelowych. Tym samym zmianie ulegają całe profile ekspresji genów w komórkach.

Stężenie hormonów płciowych u matki jest silnie skorelowane z ich stężeniem we krwi dziecka (Troisi, 2003). Po porodzie poziom zarówno 17 $\beta$ -estradiolu, jak i progesteronu, gwałtownie spada do poziomu porównywalnego ze wczesną fazą folikularną. Poziom estrogenów w życiu płodowym może modulować podatność dziecka na zachorowanie na niektóre nowotwory w późniejszym wieku na przykład poprzez modyfikację zdolności komórek macierzystych do różnicowania (Baik, 2005). W około 98% estrogeny i progesteron występują w postaci związanej z białkami osocza: albuminą oraz globuliną wiążącą sterydy płciowe (SHBG – Sex Hormon Binding Globulin). Jedynie około 2% tych hormonów występuje w postaci wolnej w osoczu. Niezwiązane z białkami hormony sterydowe mają zdolność przenikania przez błonę komórkową i po związaniu z receptorem cytoplazmatycznym oddziałują na aparat genetyczny jądra komórkowego, stymulując komórkę do podziału.

W czasie ciąży stężenie 17 $\beta$ -estradiolu w organizmie kobiety wzrasta około 100-krotnie w porównaniu do poziomu w okresie owulacyjnym (Baik, 2005; Milczarek, 2007), zapewniając prawidłowy rozwój płodu, podtrzymanie ciąży oraz terminowy poród. Poziom płciowych hormonów steroidowych zależy w dużej mierze od czynników genetycznych, w czym znaczną rolę odgrywają posiadane polimorficzne allele genów kodujących enzymy syntezy (rodzina cytochromów P450) i katabolizmu estrogenów (CYP, COMT). Częstość występowania alleli genów kodujących niektóre z tych enzymów w rejonie Azji Wschodniej, a wpływających na aktywność enzymów jest różna od tej w Europie. Może to wpływać na stężenie E2. I tak na przykład u Azjatek poziom 17 $\beta$ -estradiolu jest istotnie niższy niż mierzony w analogicznej grupie kobiet rasy Kaukaskiej (Arslan, 2006).

Progesteron, obok E2, jest najważniejszym hormonem steroidowym zaangażowanym w zdolności rozrodcze kobiety. Stanowi on również substrat do syntezy hormonów kory nadnerczy i testosteronu. Progesteron odpowiada za właściwe przygotowanie błony śluzowej macicy na przyjęcie zapłodnionego jaja oraz za utrzymanie ciąży. Stężenie progesteronu w surowicy służy w diagnostyce klinicznej do określenia zagrożenia utrzymania ciąży, jednak w praktyce nie można podać wartości stężeń progesteronu, na podstawie których

można rokować co do przebiegu ciąży. Zdarza się, że nawet przy bardzo niskich stężeniach progesteronu ciąża rozwija się zupełnie prawidłowo (Brosens, Gellersen, 2006).

Dehydroepiandrosteron (DHEA) stanowi substrat do syntezy estrogenów. Oprócz różnicującego i antyapoptotycznego działania przekazywanego poprzez receptory androgenowe (AR), wykazuje własności przeciwutleniające. DHEA i DHEA-S może zapobiegać oksydacyjnym uszkodzeniom biomolekuł, jak również przywracać równowagę oksydacyjną komórek (Tunez, 2005). Kora nadnerczy i wątroba płodu oraz ciężarnej kobiety, syntetyzują duże ilości DHEA i jego sulfopochodnej DHEA-S, które następnie w łożysku służą jako substrat do syntezy  $17\beta$ -estradiolu. DHEA jest steroidem występującym w największych ilościach w ludzkim organizmie (Khalil, 2000). Regulacja syntezy DHEA odbywa się na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego ze stężeniem estrogenów. Poziom DHEA-S jest również regulowany przez TGF- $\beta$  za pośrednictwem ER $\beta$ .

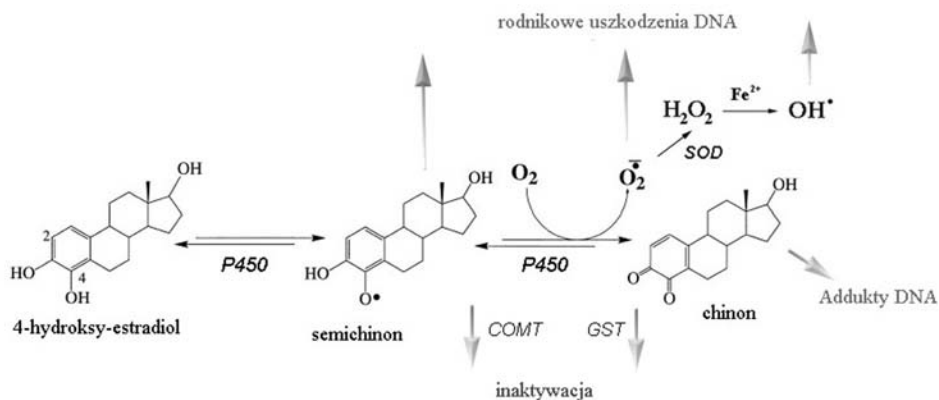
## Uszkodzenia oksydacyjne DNA a hormony płciowe

Uszkodzenia w materiale genetycznym pojawiają się podczas całego okresu życia komórki. Ich poziom zależy od zachowania równowagi pomiędzy intensywnością ekspozycji na czynniki uszkadzające, tak endo- jak i egzogenne, a sprawnością systemów ochronnych i naprawczych. Ponadto komórki posiadają wiele możliwości naprawy uszkodzeń DNA.

Akumulacja uszkodzeń w DNA może prowadzić do utraty stabilności genetycznej i zwiększenia ryzyka rozwoju nowotworów. W trakcie replikacji do DNA wbudowywane są błędne zasady z częstotliwością około 1 na  $10^6$  nukleotydów. Wśród licznych oksydacyjnych uszkodzeń obecnych w cząsteczce DNA do najczęściej występujących należą: 8-oksoguanina (8-okso-G), 8-okso-7,8-dihydro-2-deoksyguanozyna (8-okso-dG) oraz 2,4-diamino-5-formamidopirymidyna (Fapy-G). Uszkodzenia te znajdują się w centrum zainteresowań naukowców, gdyż charakteryzuje je wysoki mutageny potencjał. Podniesiony poziom tych uszkodzeń obserwowano w tkankach różnych nowotworów, co sugeruje, że akumulacja oksydacyjnie uszkodzonych zasad azotowych DNA może odzwierciedlać wzrost ryzyka nowotworowego, ale także może być biomarkerem mającym znaczenie predykcyjne (Milczarek, 2007; Pasqualini, 2005).

Uszkodzenia oksydacyjne DNA powstają także wskutek autooksydacji katecholowych estrogenów powstających podczas katabolizmu estrogenów. Początkowo dochodzi do przekształcenia ich w formy lepiej rozpuszczalne w wodzie, po czym następuje inaktywacja i usunięcie ich z moczem. Enzymy I fazy detoksyfikacji (hydroksylazy z grupy cytochromu P450) katalizują powstanie hydroksylowych pochodnych estrogenów (poprzez hydroksylację w obrębie pierścienia A lub D), które następnie są koniugowane z grupami metylowymi, sulfurowymi lub glutationem przez enzymy II fazy

(Yager, 2000). Katecholowe pochodne estrogenów mogą następnie ulegać utlenieniu przez cytochromy P450 do formy semichinonowej i dalej do chinonowej. Przy udziale NADPH-zależnej reduktazy cytochromu P450, mogą ulec redukcji z powrotem do postaci hydrochinonu. Oba procesy zachodzą poprzez wolnorodnikowe produkty pośrednie. Ponadto, chinonowe formy hydroksyestrogenów mogą reagować bezpośrednio z zasadami azotowymi w DNA tworząc addukty (Ryc. 2).



Ryc. 2. Genotoksyczne działanie metabolitów estradiolu

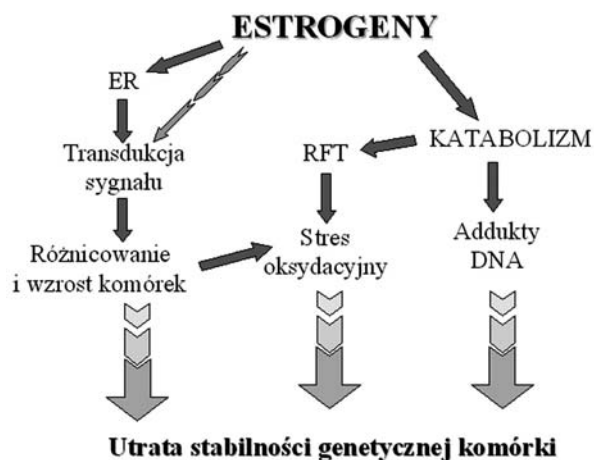
W trakcie cyklicznych reakcji utleniania i redukcji katecholowych pochodnych estrogenów i przechodzenia pomiędzy formami chinon – hydrochinon z udziałem tlenu cząsteczkowego generowane są duże ilości anionorodnika ponadtlenkowego. Anionorodnik ponadtlenkowy może być redukowany enzymatycznie lub nieenzymatycznie do nadtlenu wodoru i dalej do innych RFT. Może to prowadzić do nasilenia się stanu stresu oksydacyjnego w komórce.

Uszkodzenia DNA mogą zostać utrwalone w postaci mutacji w wyniku stymulującego proliferację działania estradiolu i w ten sposób zwiększać ryzyko kancerogenezy. Zaburzenie homeostazy powoduje także, że RFT bezpośrednio uszkadzają DNA. W wyniku oddziaływania reaktywnych form tlenu z zasadami azotowymi DNA powstają glikole tyminy i cytozyny, puryny o otwartych pierścieniach. Reaktywne formy tlenu powstają również w wyniku reakcji nieenzymatycznych pomiędzy estrogenami katecholowymi, czyli produktami hydroksylacji 17β-estradiolu a jonami metali (Oliński, 2007). Produkty pośrednie tych przemian mogą modyfikować zasady azotowe, wprowadzać pojedyncze pęknięcia do nici i inne oksydacyjne uszkodzenia DNA (Mitrunen, Hirvonen, 2003). Endogenny metabolizm estrogenów – a w szczególności szybkość usuwania estrogenów katecholowych – ma zatem bezpośredni wpływ na poziom oksydacyjnych uszkodzeń DNA (Baik, 2005).

Po uwzględnieniu efektywnych procesów naprawczych ilość ta jest zredukowana do 1 nukleotydu na 10<sup>10</sup>.



Utrwalenie takiej zmiany w cyklu replikacyjnym skutkuje powstaniem mutacji punktowej. Wraz z kolejnymi podziałami komórkowymi, mutacje mogą ulegać akumulacji, a usytuowanie ich w genach supresorowych i protoonkogenach może doprowadzić do utraty kontroli nad podziałami komórkowymi oraz transformacji nowotworowej. Estrogeny w kompleksie z receptorami estrogenowymi (ER) stanowią silne stymulatory transkrypcji genów, w tym również tych zaangażowanych w proliferację komórek. Ponadto stwierdzono, iż niektóre metabolity estrogenu mają zdolność kowalencyjnego wiązania się do receptorów estrogenowych powodując ciągłą stymulację wzrostu komórek (Kristensen, 2003). Wszystko to może prowadzić do niestabilności genetycznej komórek prowadzącej często do transformacji nowotworowej (Ryc. 3).



Ryc. 3. Kancerogenne działanie estrogenów

Podczas ciąży w organizmie matki i dziecka powstają duże ilości reaktywnych form tlenu. RFT biorą udział w dojrzewaniu tkanek macicy, implantacji zarodka i rozwoju naczyń krwionośnych łożyska i macicy. Embriogeneza wiąże się z nasileniem stresu oksydacyjnego. W trakcie tego procesu RFT są zaangażowane w sygnalizację komórkową i kontrolę rozwoju płodu podczas replikacji i różnicowania komórek oraz w czasie formowania się organów (Aurousseau, 2006).

Metabolizm witamin i mikroelementów pomaga w utrzymaniu poziomu RFT na takim poziomie, aby nie zaburzać sygnalizacji, równocześnie jednak zapobiegając ich nadmiernej produkcji, co mogłoby doprowadzić do uszkodzenia tkanek płodu i matki lub uniemożliwić implantację zarodka (Seino, 2002).

## Współzależności pomiędzy $17\beta$ -estradiolem a metabolitami w szlaku metabolicznym estrogenów

Analiza zmian w stężeniu  $17\beta$ -estradiolu (E2) pokazała, że stężenie żeńskich hormonów płciowych w organizmie ciężarnych kobiet (N=65) wzrasta w czasie kolejnych tygodni ciąży. Stwierdzono także, że przyrost ten miał charakter wykładniczy. Wraz z rosnącym stężeniem  $17\beta$ -estradiolu i dorastaniem ciąży zaobserwowano także spadek stężenia DHEA-S w surowicy. Taka zależność związana jest z ujemnym sprzężeniem zwrotnym kontrolującym stężenie DHEA przez stężenie  $17\beta$ -estradiolu (Labrie, 2005).

W czasie ciąży istotne jest także utrzymanie wysokiego stężenia progesteronu. Synteza progesteronu zachodzi szlakiem niezależnym od syntezy DHEA, a hormon ten jest potencjalnym substratem do produkcji estrogenów. Analiza korelacji semicząstkowej pokazała, że progesteron ma trzykrotnie większy udział w zmianach stężenia  $17\beta$ -estradiolu w porównaniu do DHEA-S. Można jednak sądzić, że to wzrastające stężenie  $17\beta$ -estradiolu w okresie ciąży kontroluje zarówno stężenie progesteronu jak i DHEA w krążeniu matki (Pepe 1998).

Podczas ciąży obserwuje się także zmiany w metabolizmie lipidów. Stale rosnące stężenie cholesterolu jest niezbędne do nasilającej się syntezy hormonów płciowych. Uzyskane w niniejszym badaniu wyniki pokazały, że stężenie całkowitego cholesterolu w surowicy silnie korelowało ze stężeniami  $17\beta$ -estradiolu i progesteronu we krwi.

Siła zależności liniowych pomiędzy  $17\beta$ -estradiolem a cholesterolem, progesteronem i DHEA, oceniana wielkością współczynników korelacji Pearsona pokazała, że wraz ze wzrostem stężenia cholesterolu rośnie stężenie progesteronu oraz  $17\beta$ -estradiolu, przy czym siła tego związku była większa dla  $17\beta$ -estradiolu ( $r=0,687$ ); natomiast wraz ze wzrostem stężenia cholesterolu malało stężenie DHEA-S i związek ten był raczej niewielki ( $r=-0,179$ ). Wraz ze wzrostem stężenia progesteronu malało także stężenie DHEA-S ( $r=-0,256$ ). Najmniejsza siła związku występowała pomiędzy DHEA-S a  $17\beta$ -estradiolem ( $r=0,011$ ).

Aby zmierzyć wkład, jaki poszczególne metabolity pośrednie (zmiennie) wnoszą w zmiany stężenia  $17\beta$ -estradiolu, określono współczynniki korelacji cząstkowej i semicząstkowej. Największy współczynnik korelacji cząstkowej miał cholesterol ( $r=0,568$ ). Wartość ta określa wielkość zależności liniowej po usunięciu jego korelacji ze wszystkimi pozostałymi zmiennymi. Stężenie cholesterolu wyjaśniało samodzielnie prawie 19,2 % ( $0,438^2 \times 100$  %) wariancji stężenia  $17\beta$ -estradiolu, po wyłączeniu wpływu pozostałych badanych związków. Zaś progesteron miał większy wpływ (wyjaśnia 10,6% zmienności) na stężenie  $17\beta$ -estradiolu niż DHEA-S, który wyjaśniał jedynie 3,9 % zmienności stężenia  $17\beta$ -estradiolu w czasie ciąży.

Natężenie wzajemnego oddziaływania wszystkich zmiennych niezależnych (cholesterolu, progesteronu i DHEA-S) na stężenie  $17\beta$ -estradiolu wyrażony współczynnikiem korelacji

wielorakiej R wynosił 0,77. Największą siłą związku ze stężeniem  $17\beta$ -estradiolu wykazywało stężenie cholesterolu, dla którego wartość standaryzowanego współczynnika B wynosiła 2,57 w porównaniu ze stężeniem DHEA-S (0,41) i progesteronu (0,55). Wartość poprawionego  $R^2 = 0,59$ , zastosowane ze względu na występowanie korelacji między zmiennymi wskazała, że 59 % zmienności  $17\beta$ -estradiolu była wyjaśniona przez zastosowany model.

## **Udział cholesterolu, $17\beta$ -estradiolu, progesterony, oraz DHEA w poziomie uszkodzeń DNA w limfocytach ciężarnych kobiet – analiza ścieżek**

Zarówno pozytywna jak i destrukcyjna rola RFT powstających podczas metabolizmu estrogenów jest mało do tej pory zbadana, a zatem pytanie o udział metabolitów pośrednich w powstawaniu uszkodzeń DNA podczas ciąży wydaje się zasadne.

Badania nad stabilnością genetyczną komórek kobiet w różnym okresie ciąży przeprowadzono w limfocytach. Materiał ten wybrano, ponieważ odzwierciedla on historię ekspozycji organizmu na działanie czynników znajdujących się w krążeniu. W szczególności obecność odpowiednich receptorów w limfocytach pozwala sądzić, że są one dobrym materiałem do badań zmian w uszkodzeniach DNA w relacji z hormonami. Wybór limfocytów wynikał także z faktu, że wykazują one ekspresję genów odpowiedzialnych za syntezę  $17\beta$ -estradiolu, a także są w stanie syntetyzować progesteron, DHEA i androstenodion (Zhou, 2002). Czas życia tych komórek i ekspozycja na czynniki krążące wraz z krwią sprawiają, że ich DNA stanowi doskonały biomarker poziomu uszkodzeń materiału genetycznego odzwierciedlający warunki środowiska zewnętrznego jak i wewnętrznego organizmu dawcy.

Uszkodzenia DNA badano metoda kometową: uszkodzenia alkali-labilne (K), uszkodzenia związane z utlenieniem zasad pirymidynowych (E) i zasad purynowych (F), a także uszkodzenia netto, czyli różnica pomiędzy poziomem uszkodzeń DNA uzyskanym po inkubacji z enzymem rozpoznającym utlenione zasady (endonukleaza III-zasady pirymidynowe; Fpg – zasady purynowe) i bez enzymu, czyli uszkodzeń alkali-labilnych (E-K i odpowiednio F-K). Chcąc uzyskać interpretację przyczynową związku pomiędzy stężeniami E2 (EST), progesteronu (PROG), cholesterolu (CHOL), DHEA a poziomem uszkodzeń DNA w limfocytach zastosowano analizę statystyczną zwaną analizą ścieżek (path analysis). Ta unikatowa metoda zakłada, że wariancja zmiennej endogenicznej (poziom uszkodzeń DNA, K, E-K, F-K) jest w całości wyjaśniana przez zmienne endogeniczne (EST, PROG, CHOL, DHEA), które – w przeciwieństwie do analizy regresji – mogą być ze sobą skorelowane przez nieskorelowany z nimi składnik losowy. Budowany jest diagram zależności przyczynowo-skutkowych obrazujący oddziaływanie zmiennych egzogenicznych na zmienną endogeniczną i uwzględniający następstwa czasowe (przyczyna poprzedza skutek).

Wyliczane w modelu współczynniki ścieżkowe umożliwiają dekompozycję korelacji, gdyż odpowiadają one wielkościom wpływów bezpośrednich. Zatem całkowita korelacja zmiennej endogenicznej i zmiennej egzogenicznej może być rozbita na wpływy bezpośrednie (równe korelacjom cząstkowym) i pośrednie, tzn. na oddziaływania zmiennej egzogenicznej przez pozostałe zmienne na wszystkich ścieżkach diagramu (Wright 1960).

W pracy posłużono się współczynnikami korelacji Pearsona, a współczynniki ścieżkowe obliczono ze wzoru:  $[p_i] = R^{-1} \cdot r_{iy}$ , gdzie  $R$  – jest macierzą korelacji zmiennych egzogenicznych, a  $r_{iy}$  – oznacza wektor korelacji zmiennych egzogenicznych ze zmienną endogeniczną. Bazując na powyższym równaniu możemy posłużyć się także innymi miarami współzależności cech ze znakiem (np. opartymi na statystyce Chi-kwadrat w sytuacji, gdy zmienne są wyrażone w słabych skalach, ale porządkowych) (Chrzanowska, Matusik, 2006).

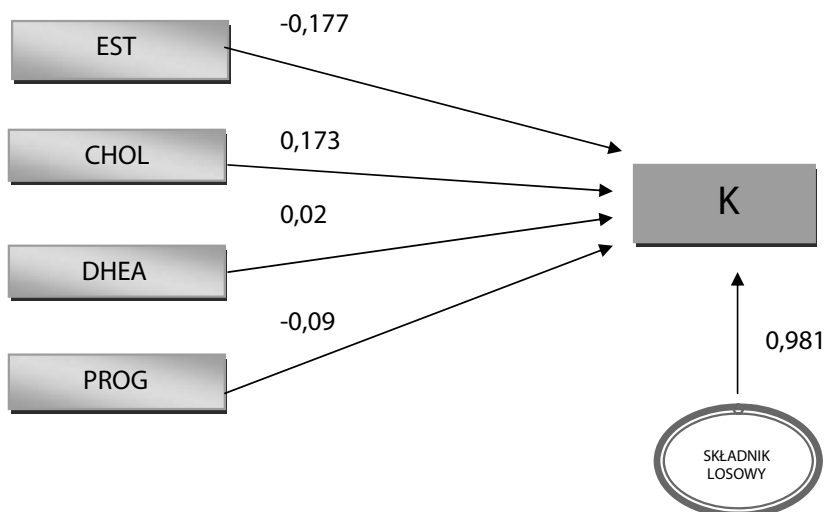
Analizując hierarchię wpływów, czyli udziały poszczególnych zmiennych egzogenicznych w wyjaśnianiu wariancji zmiennej endogenicznej, jako 100% przyjęto wyjaśnianą przez model wielkość wariancji, czyli wartość współczynnika determinacji  $R^2$ .

Współczynniki korelacji cząstkowych, reprezentowane na diagramie jako współczynniki ścieżkowe, umożliwiają wyznaczenie oddziaływań bezpośrednich. Wpływy pośrednie na zmienną zależną wyznaczone są przez różnicę między współczynnikiem korelacji Pearsona, reprezentującym całkowite oddziaływanie wzajemne, a wartością współczynnika cząstkowego. Wpływy pośrednie dokonują się poprzez wzajemnie skorelowane zmienne niezależne. Można zatem wyznaczyć w procentach zarówno udziały oddziaływań bezpośrednich, jak i pośrednich.

Należy zauważyć, że z powodu występowania powiązań między zmiennymi egzogenicznymi, wyjaśnianie całkowitej wariancji zmiennej zależnej w analizowanych modelach jest na ogół niewielkie, co objawia się relatywnie niską wartością współczynnika determinacji  $R^2$ . Jednak zastosowanie np. metod regresyjnych prowadziłyby do uzyskania wyników niepoprawnych, z powodu niespełnienia założenia o niezależności zmiennych egzogenicznych lub uzyskania w wielu przypadkach modeli zawierających tylko wartość stałą, pomijających zmienne egzogeniczne.

Dla każdej ze zmiennych zależnych, czyli alkali-labilnych uszkodzeń DNA (K); sumy uszkodzeń alkali-labilnych i utlenionych zasad pirymidynowych (E) i pirymidynowych (F) oraz oksydacyjnych uszkodzeń netto: zasad pirymidynowych (E-K) i zasad purynowych (F-K), zbudowano diagram obrazujący model oddziaływań zmiennych niezależnych, którymi były 4 zmienne: stężenie  $17\beta$ -estradolu (EST) [pg/ml], cholesterolu (CHOL) [mM], DHEA [ $\mu$ g/dl] i progesteronu (PROG) [ng/ml].

Poniżej przedstawiono model dla zmiennej K (Ryc. 4) wraz z oszacowanymi współczynnikami ścieżkowymi (wartości umieszczone nad strzałkami).

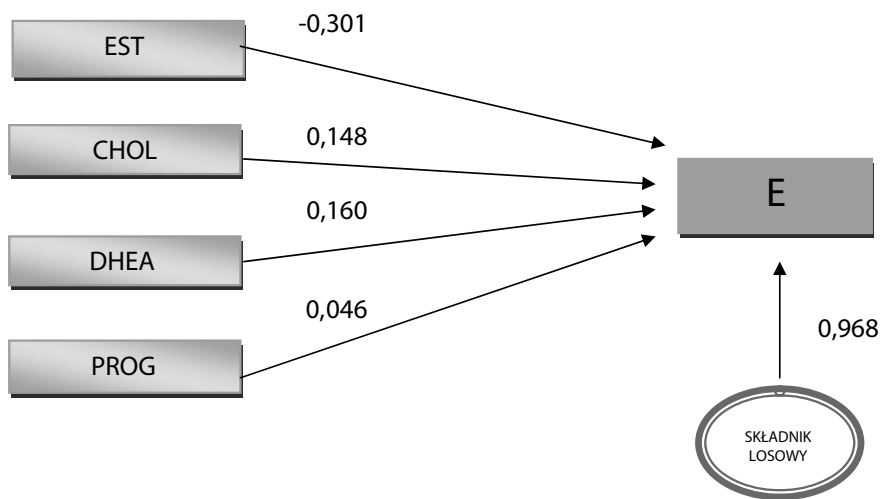


Ryc. 4. Model ścieżkowy oddziaływań  $17\beta$ -estradiolu (EST), cholesterolu (CHOL), DHEA i progesteronu (PROG) na poziom endogennych alkali-labilnych pęknięć w pojedynczych niciach DNA (K) w limfocytach ciężarnych kobiet.

Model ten wyjaśniał 3,8% zmienności ( $1-r^2$ , gdzie  $r=0,981$ ). Największy udział w tej zmienności miał  $17\beta$ -estradiol (EST) 60,3%, następnie progesteron (PROG) 26,3% oraz cholesterol (CHOL) 13,3%, natomiast wpływ DHEA był minimalny 0,15% i zmienną tą można usunąć z modelu.

Oddziaływanie  $17\beta$ -estradiolu i cholesterolu odbywało się bardziej w sposób bezpośredni (odpowiednio 54,3% i 54,6%), natomiast progesteron działał w tym modelu w 68,6% w sposób pośredni, głównie przez cholesterol i  $17\beta$ -estradiol. Podobnie DHEA działało na K (poziom uszkodzeń alkali-labilnych) w 72,8% pośrednio, również poprzez  $17\beta$ -estradiol i cholesterol.

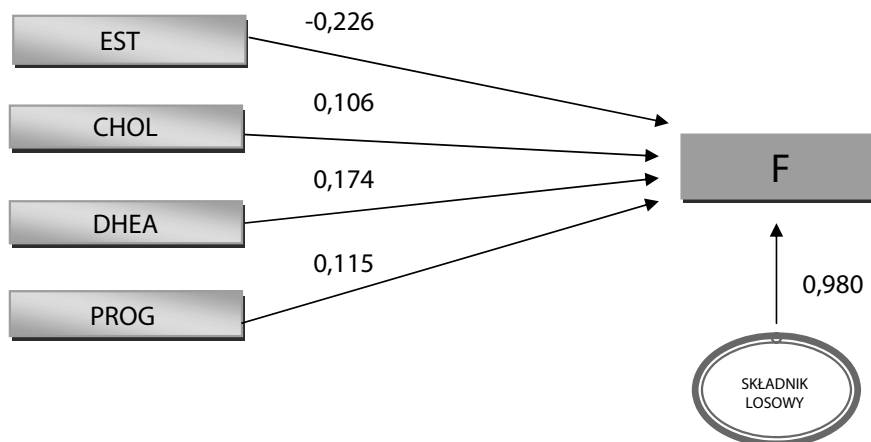
Kolejny model opisuje strukturę wpływów na zmienną E (Ryc. 5).



Ryc. 5. Model ścieżkowy oddziaływań  $17\beta$ -estradiolu (EST), cholesterolu (CHOL), DHEA i progesteronu (PROG) na poziom sumy endogennych alkali-labilnych i oksydacyjnych uszkodzeń zasad pirymidynowych w pojedynczych niciach DNA (E) w limfocytach ciężarnych kobiet.

Wyjaśniany poziom wariancji zmiennej E wynosi 6,4%, w czym estradiol miał udział ponad 2/3 (67,6%), zaś DHEA – ponad 1/5 (21,5%). Udział cholesterolu i progesteronu kształtował się na poziomie około 5% (odpowiednio 5,4% i 5,5%). DHEA wpływało na E w 76% w sposób bezpośredni, a estradiol w 72%. Oddziaływanie cholesterolu w 58,9% odbywało się w sposób pośredni (głównie przez estrogen), natomiast progesteron działał na E w 86% pośrednio, w większości przez  $17\beta$ -estradiolu.

Na rycinie 6. przedstawiono model oddziaływania analizowanych zmiennych na F. Wyjaśniany poziom wariancji zmiennej F wynosi 4%, przy niemal identycznym udziale zmiennych DHEA (48,9%) i  $17\beta$ -estradiolu (48,7%). Można w tym modelu pominąć wpływ cholesterolu (0,2%), natomiast progesteron, wyjaśniający 2,2% zmienności F działał głównie pośrednio przez estradiol, a w mniejszej części przez cholesterol i DHEA. Ten ostatni związek oddziaływał na F bezpośrednio w 75,8%, a  $17\beta$ -estradiolem w 62,3%.



Ryc. 6. Model ścieżkowy oddziaływań 17 $\beta$ -estradiolu (EST), cholesterolu (CHOL), DHEA i progesteronu (PROG) na sumę endogennych uszkodzeń alkali-labilnych i oksydacyjnych uszkodzeń zasad purynowych (F).

## Podsumowanie

We wszystkich analizowanych zależnościach obserwowano negatywną zależność pomiędzy 17 $\beta$ -estradiolem a uszkodzeniami DNA, co wskazuje na ochronne działanie tego hormonu. Jest to o tyle interesujące, że dane epidemiologiczne wskazują, że wczesna ciąża (poniżej 20 roku życia) obniża ryzyko zachorowania na nowotwory piersi (Baeyens, 2005). Sądzi się, że wczesne zróżnicowanie komórek nabłonkowych kanalików mlecznych, czyni je mniej wrażliwymi na późniejszą ekspozycję na czynniki sprzyjające transformacji nowotworowej (Mitrunen, Hirvonen, 2003). Na modelach zwierzęcych, pokazano, że krótkotrwała ekspozycja na fizjologiczne dawki progesteronu i 17 $\beta$ -estradiolu podnosi stabilność genetyczną komórek gruczołu sutkowego, natomiast hormony te podawane oddzielnie, nie wywołują efektu ochronnego (Tu, 2005). Niedobór estrogenów spowodowany usunięciem jajników wiąże się z indukcją stresu oksydacyjnego w wielu tkankach zwierząt laboratoryjnych. Stwierdzono, iż podanie 17 $\beta$ -estradiolu i/lub katecholowych estrogenów (2- i 4-hydroksyestradiał) przeciwdziało skutkom stresu tlenowego w erytrocytach i osoczu po resekcji jajników, również po podaniu toksyn indukujących stres oksydacyjny (Munoz-Castaneda, 2006). Wykazano ochronne działanie 17 $\beta$ -estradiolu przeciw skutkom stresu tlenowego na stabilność genetyczną komórek siatkówki poprzez oddziaływanie na drodze pozagenomowej (Bucolo, Drago, 2007). Ponadto stwierdzono, iż 17 $\beta$ -estradiał

administrowany *in vitro* chroni neurony myszy przed uszkodzającym wpływem H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Cao, 2003). 17β-estradiolu chroni LDL przed utlenieniem i cytotoksycznym wpływem utlenionych LDL na komórki łożyska w odróżnieniu od progesteronu, który, jak stwierdzono, promuje te efekty (Zhu, 1997).

W czasie ciąży to prawdopodobnie estrogeny, jako jedyne steroidy, pełnią funkcję przeciwutleniającą (Reyes, 2006), jednak doniesienia z zastosowaniem bardzo wysokich stężeń 17β-estradiolu (10 μM) *in vitro* wymagały weryfikacji w badaniach *in vivo*. Wszystkie te obserwacje wskazują, że metabolizm hormonów płciowych ogrywa istotną rolę w poziomie stresu oksydacyjnego w organizmie. Zwłaszcza jest to istotne w okresie ciąży. Status estrogenowy w czasie ciąży wpływa zarówno na organizm płodu jak i organizm matki. Podczas metabolizmu 17β-estradiolu są bowiem generowane wolne rodniki i reaktywne formy tlenu zdolne do uszkodzania struktur komórkowych oraz materiału genetycznego czyniąc z 17β-estradiolu czynnik potencjalnie kancerogeny. Potwierdzają to eksperymenty prowadzone *in vitro* a także badania epidemiologiczne (Kobiela, 2007; Yager, 2000). Największą rolę w kancerogenezie odgrywają zdolności 17β-estradiolu do stymulacji proliferacji komórek, ponieważ podczas podziałów dochodzi do utrwalania uszkodzeń w postaci mutacji wywołanych działaniem katecholo- wych pochodnych estradiolu (Roy, 2007).

Zaobserwowana ochronna rola estrogeny na DNA limfocytów, wyrażona ujemną korelacją pomiędzy stężeniem 17β-estradiolu, zdaje się wynikać nie tylko z ich własności antyoksydacyjnych, ale także z roli, jaką odgrywa on we wczesnym różnicowaniu komórek gruczołów piersiowych, czy zablokowania proliferacji tych komórek przez indukcję ekspresji p53 (Sivaraman, 2001). Ta zdolność do zmiatania wolnych rodników najlepiej ilustruje zahamowanie procesów peroksydacji lipidów w obecności estrogenów, co wydaje się mieć szczególne znaczenie dla rozwijającego się centralnego układu nerwowego płodu (Reyes, 2006). Jest to o tyle istotne, że w okresie ciąży, stanie fizjologicznym o dużym zapotrzebowaniu metabolicznym, indukowany jest stres oksydacyjny. Równowaga oksydacyjna wydaje się być zapewniona dzięki silnym własnościom przeciwutleniającym estrogeny.

Ochronna rola estrogeny wyjaśniania jest także przez wyniki badań wskazujące, że podniesienie stężenia estrogenów powoduje wzrost antyoksydacyjnej siły osocza (Delibasi, 2006). Te przeciwutleniające własności 17β-estradiolu i progesteronu obecnych w osoczu zostały także potwierdzone przez wielu innych autorów (Widyarini, 2006, Reyes, 2006).

Metoda analizy ścieżkowej umożliwiła nie tylko na określenie siły wpływów zmiennych egzogenicznych na średni poziom uszkodzeń DNA, ale również na określenie proporcji tych oddziaływań. Proporcje można było określić dzięki posługiwaniu się standaryzowanymi zmiennymi, charakteryzującymi się brakiem jednostek miary (różnych dla rozważanych zmiennych) oraz jednorodnymi wielkościami średnich i wariancji.



Ustalono także hierarchię wpływów metabolitów pośrednich (zmiennie niezależne) na kolejno analizowane uszkodzenia DNA (zmiennie endogeniczne). Dzięki zastosowaniu tej metody, możliwe też było uzyskanie wiedzy o sposobie tych oddziaływań, dzięki ich rozdzieleniu na oddziaływania bezpośrednie oraz pośrednie. Wyznaczenie współczynników korelacji cząstkowych pozwoliło na określenie oddziaływań bezpośrednich, reprezentowanych przez wielkość współczynników ścieżkowych. Wpływy pośrednie na zmienną zależną, realizowane poprzez skorelowanie z pozostałymi zmiennymi niezależnymi, były różnicą między współczynnikiem korelacji Pearsona a wartością współczynnika cząstkowego. Dzięki temu można było uzyskać informacje o wielkościach procentowych udziałów oddziaływań pośrednich, realizowanych przez daną zmienną egzogeniczną poprzez pozostałe zmiennie niezależne. Stały się dodatkowym źródłem danych dla przeprowadzonych analiz statystycznych.

## Literatura

1. Arslan, A.A., et al., Effects of parity on pregnancy hormonal profiles across ethnic groups with a diverse incidence of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006. 15(11), 2123–30
2. Arousseau, B., D. Gruffat & D. Durand, Gestation linked radical oxygen species fluxes and vitamins and trace mineral deficiencies in the ruminant. *Reprod Nutr Dev*, 2006. 46(6), 601–20.
3. Baeyens, A., et al., Effects of estradiol and progesterone on the variability of the micronucleus assay. *Mutat Res*, 2005. 578(1–2), 308–16.
4. Baik, I., et al., Association of fetal hormone levels with stem cell potential: evidence for early life roots of human cancer. *Cancer Res*, 2005. 65(1), 358–63.
5. Brosens, J.J. & B. Gellersen, Death or survival–progesterone–dependent cell fate decisions in the human endometrial stroma. *J Mol Endocrinol*, 2006. 36(3), 389–98.
6. Bucolo, C. & F. Drago, Neuroactive steroids protect retinal tissue through sigma1 receptors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2007. 100(3), 214–6.
7. Cao, W., et al., Neuroprotective effect of estrogen upon retinal neurons in vitro. *Adv Exp Med Biol*, 2003. 533, 395–402.
8. Chrzanowska M., Matusik S. (2006), Male Inhabitants of Krakow and their Self-assessment of Health Condition in the Light of some of Selected Biological Traits, Social Variables, and Lifestyles, *Polish Journal of Environmental Studies*, Vol. 15, No 2B, Part IV, 1034–1037.
9. Delibasi, T., et al., Antioxidant effects of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Swiss Med Wkly*, 2006. 136(31–32), 510–4.

10. Khalil, A., et al., Age-related decrease of dehydroepiandrosterone concentrations in low density lipoproteins and its role in the susceptibility of low density lipoproteins to lipid peroxidation. *J Lipid Res*, 2000. 41(10), 1552–61.
11. Kobiela, J., et al., Dynamics of estrogen-induced oxidative stress. *Acta Biochim Pol*, 2007. 54(2), 289–95.
12. Kristensen, V.N., et al., Gene expression profiling of breast cancer in relation to estrogen receptor status and estrogen-metabolizing enzymes, clinical implications. *Clin Cancer Res*, 2005. 11(2 Pt 2), 878s–83s.
13. Labrie, F., Luu-The, V., Bélanger, A., Lin, S-X., Simard, J., Pelletier, G. & a.C. Labrie, Is dehydroepiandrosterone a hormone? *Journal of Endocrinology*, 2005. 187, 169–196.
14. Milczarek, R., et al., The NADPH-and iron-dependent lipid peroxidation in human placental microsomes. *Mol Cell Biochem*, 2007. 295(1–2), 105–11.
15. Mitrunen, K. & A. Hirvonen, Molecular epidemiology of sporadic breast cancer. The role of polymorphic genes involved in oestrogen biosynthesis and metabolism. *Mutat Res*, 2003. 544(1), 9–41.
16. Munoz-Castaneda, J.R., et al., Estradiol and catecholestrogens protect against adriamycin-induced oxidative stress in erythrocytes of ovariectomized rats. *Toxicol Lett*, 2006. 160(3), 196–203.
17. Olinski, R., et al., Oxidative damage to DNA and antioxidant status in aging and age-related diseases. *Acta Biochim Pol*, 2007. 54(1), 11–26.
18. Pasqualini, J.R., Enzymes involved in the formation and transformation of steroid hormones in the fetal and placental compartments. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2005. 97(5), 401–15.
19. Pepe, G.J. & E.D. Albrecht, Central integrative role of oestrogen in the regulation of placental steroidogenic maturation and the development of the fetal pituitary-adrenocortical axis in the baboon. *Hum Reprod Update*, 1998. 4(4), 406–19.
20. Reyes, M.R., A. Sifuentes-Alvarez & B. Lazalde, Estrogens are potentially the only steroids with an antioxidant role in pregnancy: in vitro evidence. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2006. 85(9), 1090–3.
21. Roy, D., et al., Estrogen-induced generation of reactive oxygen and nitrogen species, gene damage, and estrogen-dependent cancers. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 2007. 10(4), 235–57.
22. Seino, T., et al., Eight-hydroxy-2'-deoxyguanosine in granulosa cells is correlated with the quality of oocytes and embryos in an in vitro fertilization-embryo transfer program. *Fertil Steril*, 2002. 77(6), 1184–90.
23. Sivaraman, L., et al., p53 is a potential mediator of pregnancy and hormone-induced resistance to mammary carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001. 98(22), 12379–84.
24. Szeto, Y.T., W.K. Chu & I.F. Benzie, Antioxidants in fruits and vegetables: a study of cellular availability and direct effects on human DNA. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2006. 70(10), 2551–5.

25. Troisi, R., et al., Correlation of serum hormone concentrations in maternal and umbilical cord samples. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2003. 12(5), 452–6.
26. Tu, Y., et al., Sensitivity to DNA damage is a common component of hormone-based strategies for protection of the mammary gland. *Mol Cancer Res*, 2005. 3(8), 435–42.
27. Tunes, I., M.C. Munoz & Montilla, Treatment with dehydroepiandrosterone prevents oxidative stress induced by 3-nitropropionic acid in synaptosomes. *Pharmacology*, 2005. 74(3), 113–8.
28. Widyarini, S., et al., Estrogen receptor signaling protects against immune suppression by UV radiation exposure. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006. 103(34), 12837–42.
29. Wright S., 1960, Path Coefficients and Path Regressions: Alternative or Complementary Concepts?, *Biometrics* 16, June 1960, 189–202.
30. Yager, J.D., Endogenous estrogens as carcinogens through metabolic activation. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2000(27), 67–73.
31. Zhou, Q., et al., Localization of androgen and estrogen receptors in adult male mouse reproductive tract. *J Androl*, 2002. 23(6), 870–81.
32. Zhu, X.D., B. Bonet & R.H. Knopp, 17beta-Estradiol, progesterone, and testosterone inversely modulate low-density lipoprotein oxidation and cytotoxicity in cultured placental trophoblast and macrophages. *Am J Obstet Gynecol*, 1997. 177(1), 196–209.



# *Heterogenność puli kwasów tłuszczowych w organizmie człowieka ze szczególnym uwzględnieniem metabolizmu tych związków w okresie ciąży*

Jerzy Jaśkiewicz<sup>1</sup>, Jagoda Drąg<sup>1,2</sup>, Dorota Lizak<sup>1,3\*</sup>

## **Streszczenie**

Kwasy tłuszczowe w organizmie człowieka stanowią szczególnie heterogenna grupę związków organicznych. Różnorodność taka jest niezbędna, ze względu na rolę, jaką spełniają kwasy tłuszczowe w przemianach metabolicznych. Kwasy tłuszczowe występują bowiem jako składowe struktur wszystkich komórek są też substratami dla innych związków czynnych a także stanowią substrat energetyczny. Mechanizmy warunkujące specyficzne przemiany kwasów tłuszczowych, takie jak reakcje elongacji i desaturacji czy katabolizmu kwasów o konfiguracji cis i trans pozostają jeszcze nie w pełni wyjaśnione. Pełniejsze poznanie tych mechanizmów umożliwi rozumienie patomechanizmu szeregu schorzeń występujących w różnych okresach życia człowieka

*Słowa kluczowe: kwasy tłuszczowe nasycone i nienasycone, kwasy tłuszczowe cis i trans, elongacja i desaturacja kwasów tłuszczowych, lipidy łożyska i płodu*

## *Heterogeneity of fatty acids in human body with particular emphasis on metabolism of these compounds in pregnancy*

### **Abstract**

Fatty acids in the human body appear as a particularly heterogeneous group of organic compounds. Such diversity is essential because of the role played by fatty acids in metabolism. Fatty acids are in fact a component of all cell structures. They are also substrates for other active compounds as well as an energy substrate. The mechanisms that mechanism specific metabolism of fatty acids such as elongation and desaturation reactions or acid catabolism of cis and trans configurations are not yet fully explained. A fuller understanding of these mechanisms will help to understand pathomechanisms of several diseases that occur in different periods of human life.

*Keywords: Fatty acids saturated and unsaturated, Fatty acids cis and trans, elongation and desaturation of fatty acids, placenta and fetuses lipids*

---

\* 1 – Wydział Zdrowia i Nauk Medycznych, Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego;  
2 – Zakład Analityki Biochemicznej, Wydział Farmaceutyczny Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński;  
3 – Klinika Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński.

## Wprowadzenie

Kwasy tłuszczowe w organizmie człowieka stanowią szczególnie heterogenną grupę związków organicznych. Dla systematyki kwasów tłuszczowych przyjęto wiele kryteriów podziałowych (Devlin, 2010; Fahy et al., 2005; Fahy et al., 2009). Po pierwsze, kwasy tłuszczowe to związki o parzystej liczbie atomów węgla, z wyjątkiem trójwęglowego kwasu propionowego. Na podstawie liczby atomów węgla w kwasach tłuszczowych wyróżnia się kwasy krótko-, średnio- i długołańcuchowe. Ten fakt różnicuje też kwasy tłuszczowe jako związki rozpuszczalne i nierozpuszczalne w środowisku wodnym. Pomiędzy atomami węgla mogą występować wiązania pojedyncze i takie kwasy tłuszczowe są związkami nasyconymi. Kwasy tłuszczów, w których w cząsteczce występują wiązania podwójne, tworzą związki nienasycone. Pojedyncze wiązanie podwójne występuje w kwasach jednonienasyconych, natomiast dwa lub więcej wiązań podwójnych w kwasach wielonienasyconych. Położenie atomów wodoru wokół atomów węgla tworzących wiązania podwójne warunkuje specyficzną konfigurację przestrzenną kwasów tłuszczowych *cis* lub *trans*. Wśród kwasów tłuszczowych występują takie związki, które są syntetyzowane w organizmie człowieka oraz takie kwasy tłuszczowe, które muszą być dostarczane z diety. Tą ostatnią grupę tworzą tzw. niezbędne, nienasycone kwasy tłuszczowe, reprezentowane przez kwas linolowy i kwas linolenowy oraz pochodne tych kwasów. Zróżnicowanie cząsteczek kwasów tłuszczowych jest wielokrotniane poprzez specyficzne przemiany tych związków takich jak skracanie lub wydłużanie łańcucha węglowego. Dotyczy to również przemian kwasów nienasyconych tak egzogennych, jak i endogennych w reakcjach elongacji i desaturacji (Vance & Vance, 2008).

W organizmie człowieka kwasy tłuszczowe w ograniczonej tylko ilości występują jako tzw. wolne kwasy tłuszczowe. Najczęściej wbudowane są wiązaniami estrowymi w cząsteczki lipidów złożonych takich jak fosfolipidy i estry cholesterolu i wykorzystywane są do budowy struktur błon biologicznych. Estry kwasów tłuszczowych z glicerolem, trójglicerydy, stanowią swoisty „magazyn” energetyczny, gromadzony głównie w adipocytach. Kwasy tłuszczowe są także związkami regulującymi ekspresję genów, których białka katalizują reakcję wzrostu i różnicowania się komórek (Calder, 2006, Das, 2006, Das, 2006). Analizując skład kwasów tłuszczowych w lipidach strukturalnych i w trójglicerydach uderza różnorodność tych związków. Obecnie w ograniczonym tylko zakresie wiadomo według jakich reguł następuje wykorzystywanie określonych kwasów do danej funkcji. Różnorodność kwasów tłuszczowych zestryfikowanych w lipidach strukturalnych decyduje o własnościach błon biologicznych, tak komórek, jak i wszystkich organelli (Nakamura et al., 2004; Vance & Vance, 2008). Lipidy błon komórek – w tym profile kwasów tłuszczowych – bardzo rzadko są analizowane w celach diagnostycznych. Najczęściej skład kwasów oznacza się w błonach erytrocytów i pomimo tysięcy takich analiz, nie znaleziono klucza dla zrozumienia np. zmian profilu kwasów od wieku komórek.

## Lokalizacja kwasów tłuszczowych w organizmie człowieka

Biorąc pod uwagę kwasy tłuszczowe jako materiał energetyczny, tkanki organizmu człowieka można podzielić na dwie grupy. Do pierwszej należy zaliczyć te, w których synteza kwasów tłuszczowych przebiega z szybkością przekraczającą potrzeby energetyczne tkanki. W tych komórkach nadmiar lipidów jest magazynowany lub też bezpośrednio po syntezie przekazywany do innych tkanek. Drugą grupę tworzą te tkanki, które zużywają dostarczane z zewnątrz lipidy jako materiał energetyczny. Taki układ stwarza konieczność transportu kwasów tłuszczowych i lipidów złożonych, a ze względu na ich względną nierozpuszczalność w środowisku wodno-elektrolitowym osocza krwi i chłonki, musi także zachodzić w organizmie z odpowiednią wydajnością synteza nośników tych substancji. Analizując skład kwasów tłuszczowych w lipidach osocza, wykazać można obecność niemal wszystkich frakcji lipidów złożonych, i zawsze ze związanymi estrowo różnorodnymi kwasami tłuszczowymi. W okresie sytości skład odsetkowy kwasów tłuszczowych zależy w znacznym stopniu od zawartych w diecie lipidów. Jednak w okresie międzytrawiennym skład kwasów tłuszczowych osocza krwi lipidów złożonych najczęściej wykazuje indywidualne zróżnicowanie. Należy kolejny raz podkreślić, że przyczyny takiego stanu odmienności indywidualnych nie są znane i ciągle nie są odkryte reguły rządzące syntezą lipidów strukturalnych (Vance & Vance, 2008).

## Metabolizm kwasów tłuszczowych

Metabolizm kwasów tłuszczowych w organizmie człowieka obejmuje przemiany, które zachodzą odmiennie w stanie sytości i stanie głodu (Devlin, 2010). W stanie sytości wyróżnia się aktywność torów biosyntezy i estryfikacji kwasów tłuszczowych a także reakcje desaturacji i elongacji. W stanie głodu nasilone są reakcje lipolizy trójglicerydów i utlenianie uwolnionych z wiązań estrowych kwasów tłuszczowych. Szczególnego rodzaju przemianą kwasów tłuszczowych jest synteza tzw. ciał ketonowych, substratów energetycznych w stanie fizjologicznego głodu. Kwasy tłuszczowe wielonienasycone są substratami dla syntezy eikozanoidów. W licznych komórkach diacyloglicerole i fosfolipidy działają jako składowe sygnałów transdukcyjnych.

Biosynteza kwasów tłuszczowych zachodzi we wszystkich komórkach organizmu człowieka, z wyjątkiem dojrzałych erytrocytów. Proces syntezy kwasów tłuszczowych jest tkankowo specyficzny i przebiega ze zróżnicowaną aktywnością. Lipogeneza najaktywniej zachodzi w cytoplazmie hepatocytów, adipocytów, a u kobiet dodatkowo w komórkach gruczołów piersiowych. Substratami do syntezy kwasów tłuszczowych są przede wszystkim cząsteczki acetylo-CoA, pochodzące z katabolizmu łańcucha węglowego glukozy i fruktozy oraz z przemian szkieletów węglowych glukogennych aminokwasów.

Należy podkreślić, że enzymem regulatorowym w syntezie kwasów tłuszczowych jest karboksylaza acetylo-CoA. Enzym ten występuje w dwóch izoformach – jako ACC1 i ACC2. Obie izoformy są aktywne w cytoplazmie. Rozmieszczenie izoform jest tkankowo specyficzne i tak ACC1 występuje w cytoplazmie adipocytów oraz w komórkach gruczołów piersiowych natomiast izoforma ACC2 w miocytach i kardiomiocytach. Dowiedziono, że w komórkach mięśni poprzecznie prążkowanych izoforma ACC2 katalizuje powstanie malonylo-CoA, który to związek reguluje aktywność transferazy palmitynianu karnityny. Ten fakt, między innymi, wyznacza rytm fizjologicznego głodu i sytości w mięśniach. Z kolei w cytoplazmie hepatocytów aktywne są obie postacie ACC. Izoformy ACC, przy jednakowej specyficy mają odmienne powinowactwo do substratu. Efekt metaboliczny tego faktu nie jest jeszcze wyjaśniony (Barber et al., 2005; Brownsey, 2006; Kim, 2007; Liang & Harwood, 2006; Munday, 2002). Także, nie zostały badane jeszcze dla celów diagnostycznych aktywności tych karboksylaz.

W syntezie kwasów tłuszczowych szczególne miejsce odgrywa wielobiałkowy enzym synteza kwasów tłuszczowych, katalizująca ostatecznie powstawanie kwasu palmitynowego (Asturias et al., 2005; Jakobsson et al., 2006; Smith et al., 2003; Vance & Vance, 2008). Palmitynian w dalszych przemianach może ulegać reakcjom desaturacji i / lub elongacji, co skutkuje ostatecznie powstaniem puli kwasów tłuszczowych endogennych nasyconych i nienasyconych o różnej długości łańcucha. Synteza kwasów tłuszczowych zachodzi w okresie sytości. Do puli kwasów tłuszczowych syntetyzowanych w hepatocytach należy także włączyć kwasy tłuszczowe, które wcześniej były przyjęte z pokarmem a następnie zostały dostarczone z resztkowymi chylomikronami do wątroby. W hepatocytach, w stanie sytości występuje pula kwasów tłuszczowych pochodzących z syntezy i przemian endogennych, pula kwasów niezbędnych pochodzących z pożywienia a także kwasów niezbędnych, których dostarczanie z pożywieniem jest konieczne.

Wśród lipidów dostarczanych z pokarmem występują w nieznanach najczęściej proporcjach niezbędne kwasy tłuszczowe nienasycone. Ilościowe zależności kwasu linolowego i linolenowego decydują o powstałych pochodnych tych kwasów, które to związki mają znaczący wpływ na aktywność przemian metabolicznych. Brak ustaleń co do ilości niezbędnych kwasów tłuszczowych w diecie prowadzić może, przy nadmiarze tych związków, do zagrożenia powstawaniem nadtlenczków. Innym jeszcze zagrożeniem dla organizmu są kwasy tłuszczowe o konfiguracji trans. Zawartość tych kwasów w diecie jako potencjalny czynnik patogeny nie została dotychczas w pełni ustalona. Pula kwasów tłuszczowych występująca w hepatocytach jest estryfikowana do trójglicerydów i estrów cholesterolu. Związane estrowo kwasy tłuszczowe są wyprowadzane z wątroby w lipoproteidach VLDL i kierowane głównie do tkanki tłuszczowej. Działaniem lipazy lipoproteidowej w kapilarach tkanki tłuszczowej następuje uwalnianie kwasów tłuszczowych z cząsteczek TGL. Kwasy tłuszczowe po wnikięciu do komórek adipocytów ulegają ponownie estryfikacji do trójglicerydów i w tej formie są magazynowane.



W innych tkankach organizmu człowieka, syntetyzowane kwasy tłuszczowe *de novo* są wbudowywane głównie w lipidy strukturalne a w części także w cząsteczki spichrzanych triacylogliceroli.

## Kwasy tłuszczowe – łożysko

Szczególny rodzaj przemian trójglicerydów transportowanych w lipoproteidach VLDL zachodzi w łożysku. W komórkach łożyska działa specyficzna lipaza lipoproteidowa, hydrolizująca wiązania estrowe w trójglicerydach. Uwolnione kwasy tłuszczowe są następnie transportowane do płodu. Jest to jedna z możliwych dróg dostarczania do płodu kwasów tłuszczowych niezbędnych. Przez łożysko mogą też być transportowane od matki do płodu kwasy tłuszczowe frakcji wolnych kwasów tłuszczowych. Tą drogą przedostają się kwasy nasycone i nienasycone. Te ostatnie zarówno o konfiguracji *cis* oraz *trans* (Duttaroy, 2009; Dutta-Roy, 2000). Ponownie należy podkreślić fakt, że nie są znane ilości kwasów *trans*, które mogłyby wpływać na patogenne zmiany w funkcji lipidów strukturalnych płodu. Taka obawa pozostaje jednak jako istotna, ponieważ fizjologicznymi kwasami nienasyconymi są cząsteczki o konfiguracji *cis*.

## Przemiany kwasów tłuszczowych

Tworzenie puli kwasów tłuszczowych w przedstawionym zarysie, wskazuje na ogromne zróżnicowanie tego procesu u człowieka. Odmienność substratów, specyfika enzymów, charakterystyczne własności komórek, przemiany już powstałych kwasów tłuszczowych, estryfikacja i transport międzykankowy oraz możliwość magazynowania dowodzą konieczności istnienia specyficznych mechanizmów regulujących aktywność tych procesów. Niestety, w większości przypadków nie są znane czynniki warunkujące np. przemiany już powstałych kwasów tłuszczowych czy też różnicujące aktywność katabolizmu kwasów o konfiguracji *cis* i *trans*. Poznanie przyczyn istnienia tak znaczącej heterogenii w składzie kwasów endogennych być może ułatwi pełniejsze rozumienie funkcji błon biologicznych.

Specyficznymi przemianami dla kwasów tłuszczowych są reakcje katalizowane przez enzymy zaliczane do elongaz i desaturaz (Devlin, 2010; Vance & Vance, 2008). Procesom wydłużania łańcucha i zwiększania liczby podwójnych wiązań podlegają tak egzogenne, jak i endogenne kwasy tłuszczowe. Elongacja przebiega najczęściej w retikulum endoplazmatycznym, ale także w mitochondriach i peroksyosomach (Leonard et al., 2004). Desaturacja z kolei bardziej aktywnie zachodzi w retikulum endoplazmatycznym (Jump, 2004; Wang et al., 2006). Naprzemienne reakcje elongacji i desaturacji

są kolejnym czynnikiem wpływającym na powstanie znaczącej heterogenności kwasów tłuszczowych. Poznano już lokalizację na chromosomach genów dla tych enzymów oraz w części specyfikę tkankowego rozmieszczenia. Ekspresja genów dla elongaz i desaturaz pozostaje pod kontrolą różnorodnych czynników transkrypcyjnych. Oznaczenia aktywności tak elongaz, jak i desaturaz nie są dotychczas powszechnie włączane do diagnostyki metabolizmu lipidów.

Wśród elongaz występujących u ludzi wyróżnia się enzymy, których substratami są kwasy nasycone i jednonienasycone (elongazy ELOVL 1, 3, 6, i 7) oraz elongazy dla kwasów wielonienasyconych (ELOVL 2 i 4) (Guillou, 2010; Jakobsson, 2006; Katsuya et al., 2002). Informacje o aktywności u ludzi elongaz są fragmentaryczne i oparte na badaniach prowadzonych dotychczas na zwierzętach laboratoryjnych (Matsuzaka & Shimono, 2009; Matsuzaka et al., 2007; Shimamura et al., 2010; Takahashi et al., 2003; Tripathy et al., 2010; Vance & Vance, 2008; Westerberg et al., 2004). Desaturazy to oksydoreduktazy katalizujące powstawanie podwójnych wiązań w określonych pozycjach w łańcuchu kwasów tłuszczowych. U ssaków występują desaturazy acylo-CoA aktywne w retikulum endoplazmatycznym i wykorzystujące układ cytochromu b 5 jako nośnika elektronów. W organizmie człowieka wyróżnia się desaturazy oznaczone jako delta 5, delta 6 i delta 9, dla których substratami są kwasy tłuszczowe posiadające od 16 do 24 atomów węgla w cząsteczce (Brenna et al., 2010; Das 2006, Jacobson et al., 2006; Vance & Vance, 2008; Wang et al., 2006). Szczególnymi substratami dla desaturazy delta 6 są kwasy linolowy i linolenowy. Produktami reakcji desaturacji tych kwasów są kwas arachidonowy, kwas eikozapentaenowy oraz kwas dokozaheksaenowy. Wymienione kwasy są z kolei substratami w syntezie eikozanoidów, czynników regulujących transdukcję sygnałów komórkowych oraz procesy funkcji śródbłonna naczyń krwionośnych. Wykazano, że zaburzenia w aktywności desaturaz a szczególnie izoformy delta 6 powodują zmiany w składzie kwasów tłuszczowych występujące w cukrzycy insulinoopornej oraz w zespole metabolicznym. Reakcje desaturacji oraz elongacji kwasów linolowego i linolenowego są katalizowane przez te same enzymy, co prowadzi do kompetycji substratowej. Niestety, ciągle jeszcze nie są znane właściwe proporcje tych dwóch niezbędnych kwasów, które stwarzałyby najkorzystniejsze warunki do ich przemian. Desaturaza delta 9 katalizuje biosyntezę endogennych, jednonienasyconych kwasów tłuszczowych. Substratami dla tego enzymu są cząsteczki kwasów palmitynowego i stearynowego. Powstałe nienasycone kwasy palmitooleinowy oraz oleinowy stanowią istotny składnik błon komórkowych.

Wspólną cechą desaturazy delta 5 i delta 6 występujących w retikulum endoplazmatycznym są dwie domeny hydrofobowe oraz trzy regiony z motywami histydynowymi, które są odpowiedzialne za przyłączanie atomów żelaza i funkcjonują jako centrum katalityczne enzymu. Ekspresja mRNA dla desaturaz delta 5 i delta 6 występuje w większości tkanek człowieka, z największą aktywnością w komórkach hepatocytów,

kardiomiocytów oraz w neuronach. Należy podkreślić, że geny dla wymienionych enzymów zostały już sklonowane u ludzi (Pedromo et al., 2010; Shaeffer et al., 2006; Stroud et al., 2009).

Badania dla poznania funkcji desaturazy 6 w warunkach fizjologicznych i w stanie patologii prowadzono z wykorzystaniem różnych zwierząt laboratoryjnych. Na przykład brak enzymu u myszy skutkowało zaburzeniami w syntezie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z równoczesnym występowaniem owrzodzeń skóry, śluzówki jelita cienkiego, splenomegalii a także ograniczeniem reprodukcji. Dotychczas nie prowadzono dokładnych badań w celu wyjaśnienia ewentualnych następstw dysfunkcji desaturaz u ludzi. Analizując rezultaty doświadczeń prowadzonych na zwierzętach wydaje się konieczne dokładne poznanie funkcji i następstw dysfunkcji tych enzymów dla organizmu człowieka. Szczególnie istotny, przy niedoczynności delta 6 desaturazy może być niedobór kwasu arachidonowego, prekursora specyficznych eikozanoidów. Analizując sekwencje nukleotydów w genach desaturazy 6 wykazano występowanie polimorfizmu poszczególnych, pojedynczych nukleotydów. Ten fakt zmieniał aktywność enzymów i powodował odmienne preferencje substratowe a także syntezę zmienionego profilu kwasów tłuszczowych. Różnice aktywności desaturazy 6 występowały także przy zmianie diety, oraz, co wydaje się być szczególnie ważne, w korelacji z funkcją laktacyjną gruczołów piersiowych (Guillou et al., 2010; Liu & McNamara, 2011; Merino et al., 2010; Stoffel et al., 2008; Stroud et al., 2009).

Kolejną desaturazą, której aktywność znacząco wpływa na heterogenność profilu kwasów tłuszczowych jest desaturaza delta 9. Enzym ten katalizuje biosyntezę jednonienasyconych kwasów tłuszczowych o 16 i 18 atomach węgla. Kwasy jednonienasycone są aktywnie wbudowywane w strukturalne lipidy błon biologicznych. Dotychczas nie wykazano jednak jakie proporcje kwasów nasyconych i jednonienasyconych są korzystne dla funkcji błon komórkowych. Pojedyncze wyniki doświadczeń dowodzą, że zmiana proporcji między nasyconymi a jednonienasyconymi kwasami tłuszczowymi jako następstwo dysfunkcji desaturazy 9 występuje u ludzi ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi, otyłością i chorobą nowotworową (Calder, 2006; Guillou et al., 2010; Martinelli et al., 2008; Miyazaki et al., 2006; Paton & Ntambi, 2009; Vance & Vance, 2008).

## **Ekspresja genów a przemiany lipidów**

Aktywność ekspresji genów dla enzymów przemian lipidów zależy od specyficznych białkowych czynników transkrypcyjnych. W tej grupie związków wyróżniają się białka wiążące sekwencję odpowiedzi na sterole (SREBP), receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomalne (PPAR), białka wiążące sekwencję odpowiedzi na węglowodany (ChREBP) oraz wątrobowy receptor X. Białka SREBP wiąże się

ze sekwencją regulowaną przez sterole na łańcuchu DNA. W organizmie człowieka stwierdzono występowanie trzech izoform SREBP, które odmiennie aktywują transkrypcję genów białek desaturaz i elongaz. Białka regulatorowe aktywują transkrypcję genów dla enzymów katalizujących przemiany lipidowe poprzez wiązanie się ze specyficznymi sekwencjami odpowiedzi na sterole (SRE). Czynniki transkrypcyjne PPAR tworzą specyficzną grupę aktywatorów receptorów, PPAR-alfa, PPAR-beta i PPAR-gamma, regulującą specyficznie transkrypcję genów związanych z przemianami białek, węglowodanów i lipidów. Aktywność przemiany węglowodanowo-lipidowej jest także wyznaczana przez wpływ białka wiążącego sekwencję odpowiedzi na węglowodany (ChREBP) (Alaynick, 2008; Asturias et al., 2005; Dentin et al., 2006; Iizuka & Horikawa, 2008; Jump, 2004; Jump, 2008; Li et al., 2005; Oosterveer et al., 2009; Yessoufou & Wahli, 2010).

## Przemiany kataboliczne kwasów tłuszczowych

Kolejnym czynnikiem wpływającym na heterogenność puli kwasów tłuszczowych w organizmie człowieka są przemiany kataboliczne tych związków. Jak wiadomo, szkielety węglowe kwasów tłuszczowych są utleniane w toku przemian nazwanych alfa-, beta- i omegaoksydacją. Ponadto katabolizm kwasów tłuszczowych zachodzi w peroksisomach. Substratami dla wymienionych przemian są kwasy tłuszczowe nasycone i nienasycone, związki o różnej długości łańcucha i też o zróżnicowanej konfiguracji (cis i trans). Warunkiem niezbędnym do hydrolizy wszystkich kwasów tłuszczowych jest dostateczne ciśnienie parcjalne tlenu. Należy podkreślić, że charakterystyczne różnice w budowie kwasów tłuszczowych skutkują odmienną aktywnością katabolizmu (Devlin, 2010). Niestety nie są w pełni znane czynniki decydujące o tym, który z możliwie dostępnych kwasów tłuszczowych będzie aktualnie hydrolizowany. Prawdopodobnie decydujące znaczenie ma aktualne stężenie danego związku. Fakt ten jest kolejnym czynnikiem wpływającym na zwielokrotnienie heterogenności składu kwasów tłuszczowych.

Źródłem kwasów tłuszczowych katabolizowanych w komórkach całego organizmu są te związki uwalniane z trójglicerydów magazynowanych w adipocytach. Działaniem hormonowrażliwej lipazy aktywowanej działaniem kinaz białkowych cAMP-zależnych rozpoczyna się proces lipolizy. Hormonowrażliwa lipaza jest enzymem regulatorowym, limitującym szybkość hydrolizy trójglicerydów. Niespecyficzne lipazy dwu- i monoglicerydów, które katalizują następne etapy procesu lipolizy mają aktywność od 10 do 100 razy wyższą niż lipaza hormonowrażliwa. Powstałe w tych reakcjach kwasy tłuszczowe przechodzą z adipocytów do naczyń kapilarnych na drodze pasywnego transportu, zgodnie z gradientem stężenia. Skład odsetkowy kwasów tłuszczowych frakcji wolnych

kwasów tłuszczowych jest zależny od składu tych związków w adipocytach. W osoczu krwi kwasy tłuszczowe wiążą się z albuminami i w tej formie są transportowane do komórek określonych tkanek i wykorzystywane jako materiał energetyczny. W niewielkich, choć nieznanych w proporcjach, kwasy tłuszczowe niezestryfikowane są także transportowane z frakcją HDL. Frakcję wolnych kwasów tłuszczowych cechuje szczególnie krótki, bo wynoszący zaledwie od 1 do 2 minut okres półtrwania. Dowiedziono ostatnio istnienia cyklu nazwanego trójglicerydy i kwasy tłuszczowe niezestryfikowane. Istotą tego cyklu jest fakt, że w okresie międzypożyłkowym z uwalnianych kwasów niezestryfikowanych z trójglicerydów tkanki tłuszczowej do krwi, aż 65% nie ulega katabolizmowi a jest ponownie estryfikowana w hepatocytach i też w innych tkankach. Z hepatocytów te zestryfikowane w trójglicerydy kwasy tłuszczowe z lipoproteidami VLDL są transportowane do tkanki tłuszczowej. Na tej podstawie tłumaczony jest „nadmierne zapobiegawczy” proces lipolizy trójglicerydów tkanki tłuszczowej i uwalniania kwasów z adipocytów do osocza krwi. Istnienie opisanych powyżej przemian w wolnych kwasach tłuszczowych w okresie międzypożyłkowym tłumaczy bardzo różnicowany i zmieniający się skład kwasów tłuszczowych tej frakcji (Devlin, 2010).

Najbardziej aktywnym torem przemian kwasów tłuszczowych jest beta-oksydacja, zachodząca w matrix mitochondrionu. Mitochondrialny proces przemian katabolicznych kwasów tłuszczowych poprzedza transport kwasów przez błonę komórkową, następnie transport w cytoplazmie i ostatecznie, po aktywacji transport przez przestrzeń pomiędzy błonami mitochondrialnymi. Ta ostatnia forma transportu przebiega z wykorzystaniem karnityny i transferaz. Transferazy acylo-karnitynowe wykazują określoną specyfikę względem kwasów o różnej długości łańcucha i nasycenia lub nienasycenia. Degradacja cząsteczek kwasów tłuszczowych w torze betaoksydacji jest specyficzna i odmienna dla kwasów nasyconych i nienasyconych. Nie są jednak znane czynniki regulujące wybór określonych kwasów dla katabolizmu. Powstałe w toku przemian cząsteczki acetylo-CoA są katabolizowane w mitochondrialnym cyklu przemian kwasów trójkarboksylowych. W szczególnych stanach, część cząsteczek acetylo-CoA jest wykorzystywana do syntezy tzw. ciał ketonowych. W tym przypadku także nie są znane mechanizmy regulujące ewentualną specyfikę substratową dla syntezy ciał ketonowych z cząsteczek acetylo-CoA pochodzących z katabolizmu kwasów nasyconych czy nienasyconych.

W organizmie człowieka jednym ze źródeł kwasów tłuszczowych są przemiany zachodzące w ekosystemie bakteryjnym w jelicie grubym. W następstwie procesów fermentacyjnych powstają kwasy krótkołańcuchowe, takie jak kwas masłowy, izomasłowy i propionowy. Związki te są metabolizowane jako substraty energetyczne w komórkach jelita grubego, kolonocytach. Pewna ilość tych kwasów, nieznaną dokładnie, przechodzi do krwi. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, rozpuszczalne w środowisku osocza krwi tą drogą są transportowane do różnych tkanek organizmu, głównie jednak do

hepatocytów. W komórkach kwasy krótkołańcuchowe są katabolizowane w mitochondriach. Wiadomo, że synteza tych kwasów zależy jest z jednej strony od wydajności ekosystemu bakteryjnego a z drugiej – od ilości włókniaka, substratu dla procesów fermentacji. Przyjmuje się, że zysk energetyczny z przemian kwasów krótkołańcuchowych może pokrywać nawet do 10% zapotrzebowania kalorycznego. Synteza i wykorzystywanie kwasów krótkołańcuchowych wpływa – ale w nieznanym zakresie – na profil kwasów tłuszczowych długołańcuchowych (Devlin, 2010).

## Tkanka tłuszczowa w życiu płodowym

Tkanką, w której zachodzi zarówno synteza kwasów tłuszczowych i estryfikacja tych związków do trójglicerydów oraz magazynowanie lipidów dostarczanych z zewnątrz jest tkanka tłuszczowa. Tkanka ta rozmieszczona jest w wielu miejscach organizmu, szczególnie pod tkanką skórną, pomiędzy włóknami mięśni szkieletowych oraz wzdłuż naczyń krwionośnych. U człowieka nieotyłego tkanka tłuszczowa stanowi przeciętnie 20% masy ciała. Należy podkreślić specyfikę rozwoju tkanki tłuszczowej w życiu płodowym. W tym okresie, około 10 tygodnia ciąży, różnicują się ostatecznie adipocyty i w komórkach tych są magazynowane trójglicerydy. Dodatkowe informacje o budowie i funkcji tkanki tłuszczowej płodu będą podane poniżej. Tkanka tłuszczowa jest bogato ukrwiona i unerwiona. W naczyniach kapilarnych tkanki tłuszczowej występuje najbardziej wrażliwa na działanie insuliny lipaza lipoproteidowa. Enzym ten jest syntetyzowany w komórkach adipocytów w formie nieaktywnej, a następnie aktywowany i wydzielany do naczyń kapilarnych, gdzie wiąże się z węglowodanową częścią glikoproteidów błony komórek śródbłonna. Lipaza lipoproteidowa hydroлізуje wiązania estrowe trójglicerydów zawartych w chylomikronach i lipoproteidach VLDL w pozycji 1 i 3 a tylko z niewielką efektywnością w pozycji 2. Dane dotyczące specyficznej aktywności substratowej lipazy lipoproteidowej wskazują na rolę tego enzymu w wyznaczaniu składu kwasów tłuszczowych we krwi i w tkance tłuszczowej. Uwolnione z trójglicerydów transportowanych w chylomikronach i także w lipoproteidach VLDL kwasy tłuszczowe przechodzą do adipocytów i są estryfikowane do cząsteczek trójglicerydów. Synteza trójglicerydów w adipocytach przebiega z estryfikacją kwasów tłuszczowych do 3-fosfoglicerolu lub do 2-monoglicerydu. W pozycji 1 glicerolu estryfikowane są najczęściej cząsteczki kwasu nasyconego, w pozycji 2-kwasu nienasyconego. Pozycja 3 jest najczęściej estryfikowana w sposób przypadkowy. Wymienione możliwości estryfikacji kwasów tłuszczowych w cząsteczki trójglicerydów znacząco wpływają na skład puli kwasów tłuszczowych (Lindberg et al., 2005).

## Zależności substratowe stanów sytości i głodu

W życiu każdego człowieka, codziennie występują w organizmie naprzemiennie stany sytości poposiłkowej i stany fizjologicznego głodu w okresach międzyposiłkowych. W tym rytmie przemian można stwierdzać uaktywnianie się wszystkich torów przemian metabolicznych dla białek, węglowodanów i lipidów. W tych przemianach jest postrzegana wzajemna zależność aktywności, wyznaczana poziomami glikemii, proteinemii oraz lipemii. Zależności substratowe stanów sytości i głodu tłumaczy Randel w prezentacji przemian nazwanych cyklem Randla (Ford, 2010; Hue & Taegtmeier, 2009; Sugden, 2007). Przemiany w stanie sytości i głodu dotyczą ludzi obojga płci. Przemiany wszystkich substratów energetycznych, w tym też kwasów tłuszczowych zachodzą z intensywnością proporcjonalną do aktywności fizycznej człowieka i uzależnioną od warunków, w jakich znajduje się jego organizm. Fizjologia wysiłku jest dokładnie opisywana i oceniana na podstawie licznych analiz biochemicznych. Rzadko jednak prowadzono badania w celu określenia profilu kwasów tłuszczowych wykorzystywanych w wysiłkach długodystansowych lub/i sprinterskich. Nie wiadomo jakie kwasy tłuszczowe są preferencyjnie utleniane w mięśniach czy w wątrobie. Można tylko przypuszczać, że profil kwasów tłuszczowych frakcji lipidów we krwi podczas wysiłku będzie zmienny i te zmiany mogą wskazywać wspólne dla danego stanu wytrenowania poziomy indywidualnych kwasów tłuszczowych.

## Przemiany kwasów tłuszczowych w ciąży i laktacji

W organizmach kobiet zachodzą specyficzne przemiany związane z ciążą i laktacją. W ciąży zapotrzebowanie na substraty energetyczne jest większe niż u kobiet nieciążarnych. Powoduje to, że nasilenie torów metabolicznych przemiany lipidowej – charakterystycznych dla okresów poposiłkowych – jest u nich znacznie krótsze w czasie. Prawie bezpośrednio po posiłku u kobiet w ciąży występuje stan nazwany „przyspieszonym głodem”, spowodowany ograniczeniem zużycia glukozy przez tkanki. Glukoza jest bowiem szczególnie aktywnie transportowana przez łożysko do płodu i wykorzystywana tam jako materiał energetyczny. Uformowane łożysko także, jako główny substrat energetyczny wykorzystuje glukozę i to w przemianie tylko beztlenowej. Transport glukozy do płodu powoduje hydrolizę trójglicerydów w tkance tłuszczowej i uwalnianie kwasów tłuszczowych do krwi. W następstwie zachodzi nasilenie procesów beta oksydacji i ketogenezy w wątrobie. Powstające ciała ketonowe są zużywane jako materiał energetyczny zarówno przez organizm matki jak i płodu. Dla prawidłowego rozwoju płodu konieczne jest dostarczanie przez łożysko należnych substratów budulcowo-kalorycznych. W układzie matka–łożysko–płód w kolejnych okresach ciąży następuje specyficzny transport

aminokwasów, glukozy i kwasów tłuszczowych. Przez łożysko transportowane są kwasy tłuszczowe zawarte we frakcji FFA matki. Ze względu na fakt, że w naczyniach łożyska występuje aktywna lipaza lipoproteidowa, możliwe jest hydrolizowanie trójglicerydów frakcji VLDL i prawdopodobnie także chylomikronów. Uwolnione kwasy tłuszczowe uzupełniają wtedy pulę lipidów płodu. Dowiedziono, że w organizmie płodów aktywnie zachodzi synteza *de novo* kwasów tłuszczowych endogennych, których substratem są głównie szkielety węglowe glukozy. Do tej pory nie ustalono proporcji ilościowych pomiędzy tymi źródłami kwasów tłuszczowych. Dla prawidłowego rozwoju płodu szczególne znaczenie ma dostarczanie z organizmu matki kwasów niezbędnych. Biorąc pod uwagę konieczność dostarczania płodowi niezbędnych kwasów tłuszczowych można przypuszczać, że ich sprawny transport musi zachodzić już we wczesnym okresie życia płodowego. Dowiedziono, że właściwe stężenie kwasu linolowego i pochodnych tego kwasu mają krytyczne znaczenie dla rozwoju tkanki mózgowej oraz zmniejsza ryzyko przedterminowego porodu (Cetin, 2009; Duttaroy, 2009; Dutta-Roy, 2000; Haggarty, 2002; Martin et al., 1998).

## Przemiana lipidów w organizmie płodu

Przemiana lipidów w organizmie płodu przebiega odmiennie w kolejnych okresach ciąży. O lipidach zapłodnionej komórki jajowej, także lipidów w komórkach powstałych z pierwszych podziałów (bruzdkowania) wiadomo niewiele. Przypuszczalnie głównym źródłem kwasów tłuszczowych w tym okresie dla zarodka są substancje lipidowe zgromadzone wcześniej w komórce jajowej. Poznanie składu tych lipidów ma ogromne znaczenie, bowiem dzielące się w okresie bruzdkowania komórki z czasem będą stanowić podstawę kolejnych generacji komórek płodu (Haggarty et al., 2005). Gdy zarodek osiąga stan rozwojowy blastocysty, następuje jego implantacja w błonie śluzowej macicy i w tym okresie uaktywnia się możliwa droga uzyskiwania substratów budulcowo-odżywczych od matki. Formowanie łożyska ostatecznie utrwała układ funkcjonalny matka-łożysko-płód, który zapewnia właściwy rozwój dziecka. W pierwszych 20 tygodniach w organizmie płodu preferowana jest, lub zachodzi, prawie wyłącznie synteza lipidów złożonych, stanowiących materiał budulcowy. Na podstawie badań wykonanych *in vitro* wykazano, że w wątrobie i mózgu płodu już po 12 tygodniu ciąży do syntezy endogennych lipidów zużywane są cząsteczki glukozy (Butte, 2000; Herrera & Amusquivar, 2000; Symonds et al., 2003).

Układ matka-łożysko-płód „funkcjonuje” bez przerwy aż do urodzenia dziecka. W ten sposób stale uzupełniane są substraty budulcowo-energetyczne przekazywane od matki do płodu. W ostatnich 10 tygodniach ciąży następuje intensywny rozwój tkanki tłuszczowej płodu i sukcesywnie gromadzone są w adipocytach lipidy złożone. W tym



okresie w tkance tłuszczowej znajduje się aż 90% zapasowych lipidów. Ostatecznie masa tkanki tłuszczowej urodzonego zdrowo dziecka stanowi około 10% wagi ciała. Niewiele wiadomo o składzie kwasów tłuszczowych w lipidach zgromadzonych w adipocytach płodu. Wiedza o profilu kwasów tłuszczowych, szczególnie tych niezbędnych mogłaby być przydatna do ewentualnej suplementacji płodu (Duttaroy, 2004; Huggarty, 2002; Hanebutt, 2008; Martin et al., 1998; Symonds et al., 2003).

Heterogenność w składzie kwasów tłuszczowych w każdym żywym organizmie jest faktem. Do wyjaśnienia pozostają mechanizmy decydujące o zależnościach stanu zdrowia i choroby, i tej różnorodności kwasów tłuszczowych (Ford, 2010; Herrea, 2002).

## Literatura

1. Alaynick W.A. (2008) Nuclear receptors, mitochondria and lipid metabolism. *Mitochondrion*. 8 (4), 329–337.
2. Asturias F.J., Chadick J.Z., Cheung I.K., Stark H., Witkowski A., Joshi A.K., Smith S. (2005) Structure and molecular organization of mammalian fatty acid synthase. *Nat. Struct. Mol. Biol*; 12, 225–232.
3. Barber M.C., Price N.T., Travers M.T. (2005). Structure and regulation of acetyl-CoA carboxylase genes of metazoa. *Biochim. Bi A*. 1733, 1–28.
4. Brenna J.T., Kothapalli K.S., Park W.J. (2010). Alternative transcripts of fatty acid desaturase (FADS) genes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 82(4–6), 281–285.
5. Brownsey R.W. (2006). Regulation of acetyl-CoA carboxylase. (*Biochem. Soc. Trans*. 34, 223–227.
6. Butte N.F. (2000). Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes melitus. *Am.J.Clin.Nutr*. 71 (5 ), 1256–1261.
7. Calder P.C. (2006). Polyunsaturated fatty acids and inflammation. 75, 197–202.
8. Cetin I., Alvino G., Cardellicchio M. (2009). Long chain fatty acids and dietary fats in fetal nutrition. *J. Physiol*. 587 (14) 3441–3451.
9. Das U.N.(2006). Biological significance of essential fatty acids. *J. Assoc. Physicians India* 54, 309–319.
10. Das U.N. (2006). Essential fatty acids and acquired immunodeficiency syndrome. *Med. Sci. Monit*. 11, 206–211.
11. Dentin R., Denechaud P.D., Benhamed F, Girard J., Postic C. (2006). Hepatic gene regulation by glucose and polyunsaturated fatty acids: a role for ChREBP. *J. Nutr*. 136, 1145–1149.
12. Devlin T.M. (2010). *Textbook Of Biochemistry With Clinical Correlations*, 7th Edition John Wiley & Sons.

13. Duttaroy A.K. (2004). Fetal growth and development: roles of fatty acid transport proteins and nuclear transcription factors in human placenta. *Indian J.Exp.Biol.* 42 (8), 747–757.
14. Duttaroy A.K. (2009). Transport of fatty acids across the human placenta: A review. *Progr.Lipid Res.* 48, 52–61.
15. Dutta–Roy A.K. (2000). Transport mechanisms for long–chain polyunsaturated fatty acids in the human placenta. *Am.J.Clin.Nutr.* 71 (suppl) 315 – 322.
16. Fahy E., Subramaniam S., Brown H., Glass C., Merrill J.A., Murphy R., Raetz C., Russell D., Seyama Y., Shaw W., Shimizu T., Spener F., van Meer G., Vannieuwenhze M., White S., Witztum J., Dennis E.A. (2005). A comprehensive classification system for lipids. *J. Lipid Res* 46, 839–861.
17. Fahy E., Subramaniam S., Murphy R., Nishijima M., Raetz C., Shimizu T., Spener F., van Meer G., Wakelam M., Dennis E.A. (2009). Update of the LIPID MAPS comprehensive classification system for lipids. *J. Lipid Res.* 50, S9–S14.
18. Ford J.H. (2010). Saturated fatty acid metabolism is key link between cell division, cancer, and senescence in cellular and whole organism aging. *Age* 32(2), 231–237.
19. Frayn K.N. (2003). The Glucose/Fatty Acid Cycle 1963–2003, A Tribute to Sir Philip Randle. The glucose–fatty acid cycle: a physiological perspective. *Biochem. Soc. Transac.* 31, 6.
20. Guillou H., Zadavec D., Martin P.G., Jacobsson A. (2010). The key roles of elongases and desaturases in mammalian fatty acid metabolism: Insights from transgenic mice. *Prog. Lipid Res* 49(2), 186–199.
21. Haggarty P. (2002). Placental regulation of fatty acid delivery and its effect on fetal growth– a review. *Placenta.* 23 (suppl A) 28– S38.
22. Haggarty P. (2004). Effect of placental function on fatty acid requirements during pregnancy. *Eur.J.Clin.Nutr.* 58 (12), 1559–1570.
23. Haggarty P., Wood M., Ferguson E., Hoad G., Srikantharajah A., Milne E., Hamilton M., Bhattacharya. A9 ( 2005 ).Fatty acid metabolism in human preimplantation embryos. *Oxford J.Med.Hum.Reprod.* 21 (3) 766–773.
24. Hanebutt F.L.,Demmelmair H., Schiessl B., Larque E., Koletzko B., (2008). Lona-chain polyunsaturated fatty acid ( LC–PUFA) transfer across the placenta. *Clin.Nutr.* 27(5), 685–693.
25. Herrera E.,Amusquivar E., (2000). Lipid metabolism in the fetus and the newborn. *Diabetes Metab.Res.Rev.* 16, 202–210.
26. Herrea E.(2002). Implications of dietary fatty acids during pregnancy on placental, fetal and postnatal development– a review. *Placenta* 23 ( suppl.A) 9– 19.
27. Hue L., Taegtmeier H.(2009). The Randle cycle revisited: a new head for an old hat. *Am. J.Physiol. Endocrinol. Metab.* 297(3), E578–591.

28. Iizuka K., Horikawa Y. (2008). ChREBP: a glucose-activated transcription factor involved in the development of metabolic syndrome. *Endocrinol. J.* 55(4), 617–624
29. Jakobsson A., Westerberg R., Jakobsson A. (2006). Fatty acid elongases in mammals: Their regulation and roles in metabolism *Prog Lipid Res* 45, 237–249.
30. Jump D.B. (2004). Fatty acid regulation of gene transcription. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 41(1), 41–78.
31. Jump D.B. (2008). N-3 polyunsaturated fatty acid regulation of hepatic gene transcription. *Curr. Opin. Lipidol.* 19, 242–247.
32. Katsuya I., Aki T., Fukuda Y., Kawamoto S., Shigeta S., Ono K., Suzuki O. (2002). Identification and Expression of Rat Fatty Acid Elongase Involved in the Biosynthesis of C18 Fatty Acids *Biosc. Biotechnol. Biochem.* 66, 613–621.
33. Kim K.W. (2007). Expression purification and characterization of human acetyl-CoA carboxylase 2. *Protein Expr. Purif.* 53, 16–23.
34. Leonard A.E., Pereira S.L., Sprecher H., Yung-Sheng Huang. (2004). Elongation of long-chain fatty acids. *Prog. Lipid Res.* 43, 36–54.
35. Li Y., Nara T.Y., Nakamura M.T. (2005). Peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  is required for feedback regulation of highly unsaturated fatty acid synthesis. *J. Lipid Res.* 46, 2432–2440.
36. Liang T., Harwood Jr H.J. (2006). Acetyl-Coenzyme A Carboxylases : Versatile Targets for Drug Discovery. *J. Cell Biochem.* 299, 1476–1488.
37. Lindberg M.L.S., Olivercrona G., Christoffersen Ch., Kratky D., Hannibal J., Petersen B.L., Zechner R., Bamm P., Nielsen L.B. (2005). Endothelial and lipoprotein lipases in human and mouse placenta. *J. Lipid Res.* 46, 2339–2346.
38. Liu Y., McNamara R.K. (2011). Elevated Delta-6 desaturase (FADS2) gene expression in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder. *J. Psychiatr. Res.* 45(2), 269–272.
39. Martin R.J., Hausman G.J., Hausman D.B., (1998). Regulation of adipose cell development in utero. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.* 219 (3), 200–210.
40. Martinelli N., Girelli D., Malerba G., Guarini P., Illig T., Trabetti E., Sandri M., Friso S., Pizzolo F., Schaeffer L., Heinrich J., Pignatti P.F., Corrocher R., Olivieri O. (2008). FADS genotypes and desaturase activity estimated by the ratio of arachidonic acid to linoleic acid are associated with inflammation and coronary artery disease. *Am.J. Clin. Nutr.* 88(4), 941–949.
41. Matsuzaka T., Shimano H. (2009). Elovl 6: a new player in fatty acid metabolism and insulin sensitivity. *J. Mol. Med.* 87(4), 379–84.
42. Matsuzaka T., Shimano H., Yahagi N., Kato T., Atsumi A., Yamamoto T., Inoue N., Ishikawa M., Okada S., Ishigaki N., Iwasaki H., Iwasaki Y., Karasawa T., Kumadaki S., Matsui T., Sekiya M., Ohashi K., Hasty A.H., Nakagawa Y., Takahashi A., Suzuki H., Yatoh S., Sone H., Toyoshima H., Osuga J., Yamada N. (2007). Crucial role of a long-chain fatty acid elongase, Elovl6, in obesity-induced insulin resistance. *Nat. Med.* 13(10), 1193–202.

43. Merino D.M., Ma D.W., Mutch D.M. (2010). Genetic variation in lipid desaturases and its impact on the development of human disease. *Lipids Health Dis.* 9, 63.
44. Miyazaki M., Bruggink S.M., Ntambi J.M. (2006). Identification of mouse palmitoyl-coenzyme A Delta9-desaturase. *J. Lipid Res.* 47(4), 700–704.
45. Munday M.R. (2002). Regulation of mammalian acetyl-CoA carboxylase. *Biochem. Soc. Trans.* 30, 1059–1064.
46. Nakamura M.T., Cheon Y., Li Y., Nara T.Y. (2004). Mechanisms of Regulation of Gene Expression by Fatty Acids. *Lipids* 39, 1077–1083.
47. Oosterveer M.H., Grefhorst A., van Dijk T.H., Havinga R., Staels B., Kuipers F., Groen A.K., Reijngoud D.J. (2009). Fenofibrate simultaneously induces hepatic fatty acid oxidation, synthesis, and elongation in mice. *J. Biol. Chem.* 284(49), 34036–34044.
48. Paton C.M., Ntambi J.M. (2009). Biochemical and physiological function of stearoyl-CoA desaturase. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 297(1), E28–37.
49. Pédrono F., Blanchard H., Kloareg M., D'andréa S., Daval S., Rioux V., Legrand P. (2010). The fatty acid desaturase 3 gene encodes for different FADS3 protein isoforms in mammalian tissues. *J. Lipid Res*; 51(3), 472–479.
50. Schaeffer L., Gohlke H., Müller M., Heid I.M., Palmer L.J., Kompauer I., Demmelmair H., Illig T., Koletzko B., Heinrich J. (2006) Common genetic variants of the FADS1 FADS2 gene cluster and their reconstructed haplotypes are associated with the fatty acid composition in phospholipids. *Hum. Mol. Genet.* 15(11), 1745–1756.
51. Shimamura K., Nagumo A., Miyamoto Y., Kitazawa H., Kanesaka M., Yoshimoto R., Aragane K., Morita N., Ohe T., Takahashi T., Nagase T., Sato N., Tokita S. (2010). Discovery and characterization of a novel potent, selective and orally active inhibitor for mammalian ELOVL6. *Eur. J. Pharmacol.* 630(1–3), 34–41.
52. Smith S., Witkowski A., Joshi A.K. (2003). Structural and functional organization of the animal fatty acid synthase. *Prog. Lipid Res.* 42, 289–317.
53. Stoffel W., Holz B., Jenke B., Binczek E., Günter R.H., Kiss C., Karakesisoglou I., Thevis M., Weber A.A., Arnhold S., Addicks K. (2008). Delta6-desaturase (FADS2) deficiency unveils the role of omega3- and omega6-polyunsaturated fatty acids. *EMBO J.* 27(17), 2281–2292.
54. Stroud C.K., Nara T.Y., Roqueta-Rivera M., Radlowski E.C., Lawrence P., Zhang Y., Cho B.H., Segre M., Hess R.A., Brenna J.T., Haschek W.M., Nakamura M.T. (2009). Disruption of FADS2 gene in mice impairs male reproduction and causes dermal and intestinal ulceration. *J. Lipid Res.* 50(9), 1870–1880.
55. Sugden M.C. (2007). In appreciation of Sir Philip Randle: the glucose–fatty acid cycle. *Br. J. Nutr.* 97(5), 809–813.
56. Symonds M.E., Mostyn A., Pearce S., Budge H., Stephenson T. (2003). Endocrine and nutritional regulation of fetal adipose tissue development. *J. Endocrinol.* 179, 293–299.

57. Takahashi T., Nagase T., Sasaki T., Nagumo A., Shimamura K., Miyamoto Y., Kitazawa H., Kanesaka M., Yoshimoto R., Aragane K., Tokita S., Sato N. (2009). Synthesis and evaluation of a novel indoleione class of long chain fatty acid elongase 6 (ELOVL6) inhibitors. *J. Med. Chem.* 52(10), 3142–5314.
58. Tripathy S., Torres-Gonzalez M., Jump D.B. (2010). Elevated hepatic fatty acid elongase-5 activity corrects dietary fat-induced hyperglycemia in obese C57BL/6J mice. *J. Lipid Res.* 51(9), 2642–2654.
59. Vance D.E., Vance J.E. Eds (2008) *Biochemistry of Lipids Lipoproteins and Membranes.* (5th Edn) Elsevier, Amsterdam.
60. Wang Y., Botolin D., Xu J., Christian B., Mitchell E., Jayaprakasam B., Nair M., Peters J.M., Busik J., Olson L.K., Jump D.B. (2006). Regulation of hepatic fatty acid elongase and desaturase expression in diabetes and obesity. *J. Lipid Res.* 47, 2028–2041.
61. Westerberg R., Tvrdik P., Undén A.B., Månsson J.E., Norlén L., Jakobsson A. (2004). A Role for ELOVL3 and Fatty Acid Chain Length in Development of Hair and Skin Function. *J. Biol. Chem.* 279, 5621–5629.
62. Yessoufou A., Wahli W. (2010). Multifaceted roles of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) at the cellular and whole organism levels. *Swiss Med. Wkly.* 140, 13071.



# *Ksenoestrogeny środowiskowe a zaburzenia płodności i inne skutki zdrowotne*

Ewa L. Gregoraszczyk<sup>1\*</sup>

## **Streszczenie**

Polichlorowane węglowodory aromatyczne (WWA), takie jak polichlorowane dibenzo-p-dioksyny (PCDD) i dibenzofurany (PCDF), polichlorowane bifenyly (PCB) i polibromowe bifenyly (PBB), polibromowane dibenzoetery (PBDE), chloronaftaleny (PCN) i inne są trwałymi, lipofilnymi zanieczyszczeniami, które wpływają na płodność powodując poważne zaburzenia rozrodu, w tym brak owulacji, wady rozwojowe, przedwczesne porody, nowotwory hormonozależne i inne. Rozdział ten obejmuje zagadnienia związane z różnorodnym działaniem WWA na kluczowe żeńskie narządy rozrodcze: jajnik, macica, łożysko i gruczoł sutkowy. Złożoności i różnorodności działań wywołanych przez WWA na narządy rozrodcze kobiet decyduje o wpływie substancji toksycznych na płodność.

*Słowa kluczowe: hormonalnie czynne związki, rozród, jajnik, łożysko, macica, gruczoł piersiowy*

## *Environmental xenoestrogens vs. impaired fertility and other health effects*

### **Abstract**

Polychlorinated aromatic hydrocarbons (PAHs), such as polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs) and dibenzofurans (PCDF), polychlorinated biphenyls (PCBs) and polybrominated ethers (PBDEs), polychlorinated naphthalene (PCN) are stable, lipophilic pollutants that affect fertility and cause serious reproductive problems, including lack of ovulation, or malformations. Most of the representatives of PAHs influence the activation of transcription factors, the activation of aromatic hydrocarbon receptor (AhR), but also the steroid hormone receptors. This chapter will focus on a variety of PAH activity in key female reproductive organs such as ovary, uterus and mammary gland. Complexity and diversity of PAH-induced reproductive organs of women determines the impact of environmental pollution as an important determinant factor in the impact of toxic substances on fertility.

*Key words: endocrine-active compounds, fertility, ovary, uterus, placenta, breast*

---

\* 1 – Zakład Fizjologii i Toksykologii Rozrodu, Wydział Biologii i Nauk o Ziemi, Uniwersytet Jagielloński.

## Wprowadzenie

Ostatnie lata to liczne sygnały pochodzące od naukowców, instytucji prawa publicznego i decydentów dotyczące zagrożeń zdrowotnych związanych z narażeniem na szereg czynników chemicznych znanych pod nazwą „endocrine disruptors” (ED). Definiuje się je, jako egzogenne czynniki, które zakłócają syntezę, wydzielanie, transport, metabolizm, czy działanie naturalnych hormonów, które są odpowiedzialne za homeostazę, rozród i rozwój. Chemikalia o aktywności hormonalnej można podzielić na 3 grupy: (1) syntetyczne związki chemiczne stosowane w przemyśle, rolnictwie czy jako produkty konsumpcyjne; (2) syntetyczne związki chemiczne stosowane, jako leki farmakologiczne; (3) naturalne związki chemiczne występujące w żywności ludzi i zwierząt, (fitoestrogeny). Narażenie na substancje zaburzające gospodarkę hormonalną może wystąpić w wyniku picia zanieczyszczonej wody, oddychania zanieczyszczonym powietrzem czy spożywania żywności.

Około połowa z tych związków są to związki chlorowane, w tym dioksyny (PCDD), polichlorowane bifenyle (PCB) i pestycydy, takie jak DDT, metoksychlor, dieldryna i heksachlorocykloheksan (HCH). Należą tu także mniej przebadane związki zawierające w cząsteczce brom (polibromowane bifenyle – PBBs i polibromowane dibenzoetery – PBDEs) a także fluor, perfluorowęglowodory, PFC) (Ryc. 1).

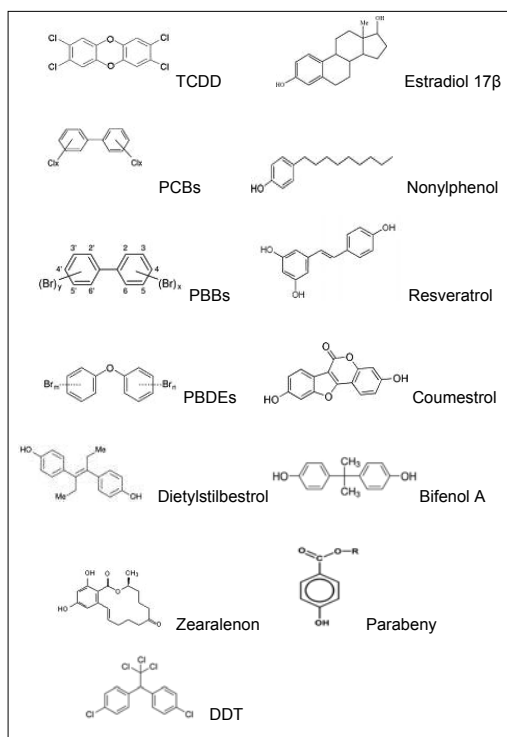
Dibenzo-p-dioksyny (PCDD), dibenzofurany (PCDF), polichlorowane bifenyle (PCB) i polibromowane, (PBDE) bifenyle stanowią dużą grupę węglowodorów aromatycznych (WWA). Te liofilowe związki powstają w wyniku różnych reakcji chemicznych, do których dochodzi w procesach: produkcji chloru, wybielania papieru, spalania odpadów, produkcji metali lub paliw, spalania paliwa i drewna.

Jednym z najbardziej toksycznych związków jest 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo PCDD-para-dioksyna (TCDD), często stosowana w badaniach toksykologicznych i biochemicznych.

Drugą grupę stanowią polibromowane bifenyle (PBB), wykorzystywane (od ponad 30 lat) do zmniejszania łatwopalności materiałów z tworzyw sztucznych. Ostatnio dużo doniesień dotyczy perfluorowęglowodorów, pojawiają się one jako produkt rozpadu obecnych w produktach związków fluorowych.

Stanowią one składnik wspomagający produkcję politetrafluoroetyleny (PTFE), czyli Teflonu i Goretexu. Opublikowane badania dotyczące rozrodu kobiet wskazują, że narażenie na substancje chemiczne może być przyczyną: obniżenia płodności, bezpłodności, poronień, opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego płodu, wad wrodzonych i zaburzeń funkcji jajnika (Ryc. 1).



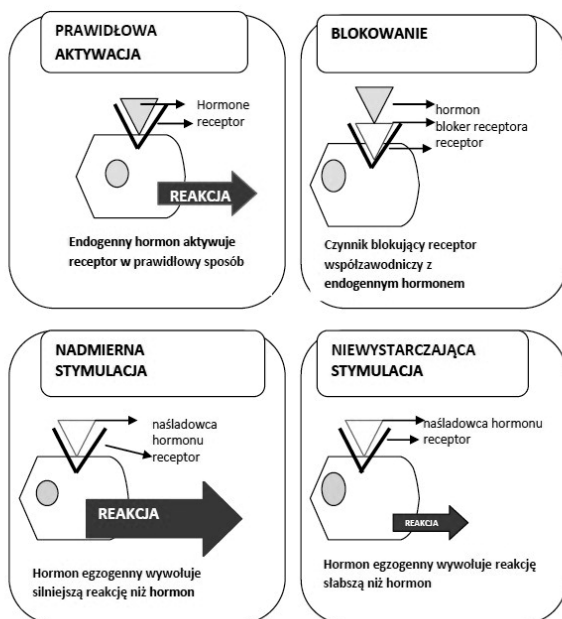


Ryc. 1. Wzory wybranych ksenoestrogenów. TCDD – 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxyna, PCBs – polichlorowane bifenylo, PBBs – polibromowanebifenyle, PBDEs – polibromowane dibenzoety, DDT – dichlorodifenylo-trichloroetan (za Hombach-Klonisch i współ., *Current Medicinal Chemistry*, 2005, 12, 599–616 599; modyfikacja).

## Mechanizm działania ksenoestrogenów

Zakłada się trzy główne mechanizmy działania „endocrine disruptors”: (Ryc. 2).

- Naśladowanie naturalnie wytwarzanych hormonów, takich jak estrogeny i testosteron. Substancje te mogą inicjować reakcje chemiczne w organizmie, w ten sam sposób, jak naturalnie wytwarzane hormony.
- Blokowanie receptorów hormonalnych, powodujące, że naturalnie produkowane hormony nie spełniają swoich funkcji.
- Aktywować przekaźniki podobne do hormonów, ale wywołując efekty, które nie są typowe dla naturalnych hormonów.



Ryc. 2. Mechanizm działania ksenoestrogenów (za Hombach-Klonisch i wsp., *Current Medicinal Chemistry*, 2005, 12, 599–616 599; modyfikacja)

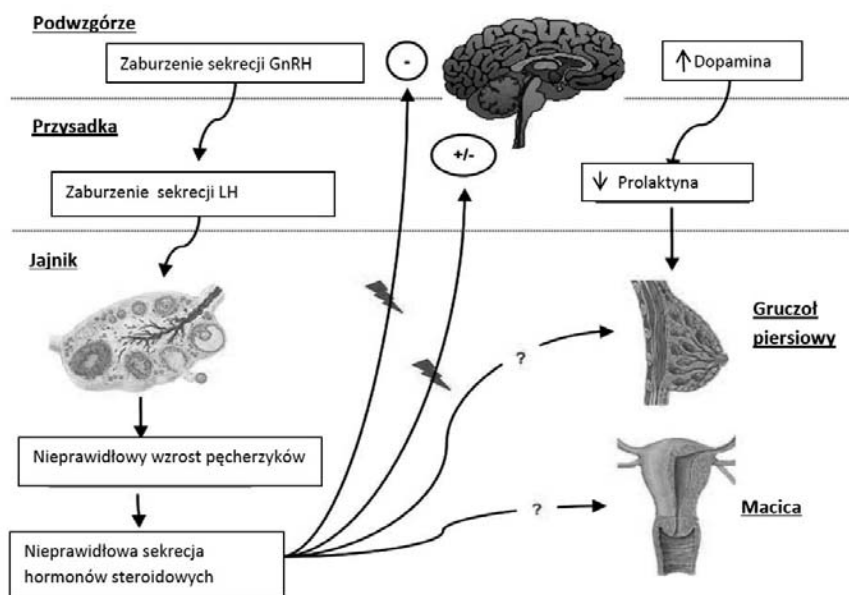
## Wpływ „endocrine disruptors” na rozród kobiet

U kobiet cykl rozrodczy jest procesem skomplikowanym, składa się z kilku faz, w których należy wymienić: gametogenezę, embriogenezę, cykl menstruacyjny, owulację, ciążę, zmiany w endometrium czy gruczole piersiowym. Każda z tych faz znajduje się pod kontrolą hormonów steroidowych a zatem jest potencjalnym celem dla związków zaburzających gospodarkę hormonalną.

## Wpływ na oś podwzgórze–przysadka–jajnik (HPO Axis)

Badania nad mechanizmem działania TCDD w czasie owulacji wskazują na bezpośredni wpływ TCDD na poziomie jajnika, ale także na zaburzenia na poziomie osi podwzgórze–przysadka. Stwierdzono bowiem, rozregulowanie sekrecji FSH i hormonu luteinizującego (LH), od znacznego wzrostu do zahamowania poziomu obu gonadotropin w okresie przedowulacyjnym u szczurów pod wpływem TCDD.

Hipoteza ta została potwierdzona przez zastosowanie GnRH, w wyniku czego doprowadzono do częściowego przywrócenia owulacji i niwelowania blokady przedowulacyjnego wyrzutu FSH/LH (Gao i wspł., 2000 a). Przynajmniej w części, to także efekt pośrednich zmian w ekspresji genów stymulowanych działaniem FSH. (Dasmahapatra i wspł., 2000). Hirakawa i wspł. (2000), wykazali, że TCDD może znacząco hamować ekspresję FSH i receptora FSH w komórkach granulocytycznej osi podwzgórze-przysadka (HPO). Pomimo że większość badań koncentruje się na skutku działania, TCDD na osi podwzgórze-przysadka (HPO) istnieją także nieliczne badania dotyczące innych chloroorganicznych związków na osi HPO. Tak jak w przypadku TCDD, polichlorowane dibenzofurany i bifenyle mają zdolność blokowania piku LH/FSH w wyniku czego dochodzi do blokowania owulacji. (Gao i wspł., 2000b). Istnieją także badania dotyczące ekspozycji na DDT i metoksychlor (pestycydy chloroorganiczne) wskazujące na zmniejszenie stężenia gonadotropin u samic szczurów eksponowanych zarówno na DDT, jak i metoksychlor (Okazaki i wspł., 2001), i zmianę ekspresji GnRH w podwzgórzu linii komórkowych GT1-7 pod wpływem metoksychloru (Gore i wspł., 2002) (Ryc. 3).



Ryc. 3. Schematyczne przedstawienie wieloetapowej toksyczności węglowodorów aromatycznych (WWA) na oś podwzgórze-przysadka-gonada (za Hombach-Klonisch i wspł., *Current Medicinal Chemistry*, 2005, 12, 599–616 599; modyfikacja)

## Wpływ substancji chemicznych na funkcję jajników

### Działanie na oocyty

Dojrzewanie oocytów stanowi końcowy etap długiego procesu różnicowania, który pozwala komórkom pęcherzyka na uzyskanie pełnej zdolności reprodukcyjnej. W tym trudnym momencie, pęcherzyk jest szczególnie podatny na zewnętrzne zanieczyszczenia środowiska, które mogą zaburzać proces dojrzewania. Niestety, niewiele jest badań dotyczących ovo toksycznego działania u ssaków. Wstępne obserwacje wskazują, że ludzkie oocyty pobrane z pęcherzyków z podniesionym poziomem WWA przechodziły mniej podziałów po zapłodnieniu *in vitro* (Pocar i wspł., 2003). Wiele badań wskazuje na negatywny wpływ PCB na dojrzewanie oocytów różnych gatunków zwierząt. Wykazano negatywny wpływ chloroorganicznych mieszanin, w tym PCB, DDT i jego metabolitów, na dojrzewanie, rozwój i żywotność oocytów świni. (Campagna i wspł., 2001). Niewiele jest także badań dotyczących wewnątrzkomórkowych mechanizmów. Niektóre z nich wskazują na zaburzone i nieprzewidywalne zmiany translacyjne w oocycie, pod wpływem mieszanin PCB (Pocar i wspł., 2001). Wykazano także zaburzenia związane z blokowaniem polispermii u bydła (Campagna i wspł., 2002). Konieczne są dalsze badania pozwalające na zrozumienie molekularnych, specyficznych mechanizmów toksyczności jajnikowej, w celu umożliwienia prognoz dotyczących wpływu różnych WWA w środowisku na funkcję jajników i płodność.

### Wpływ na jajnik

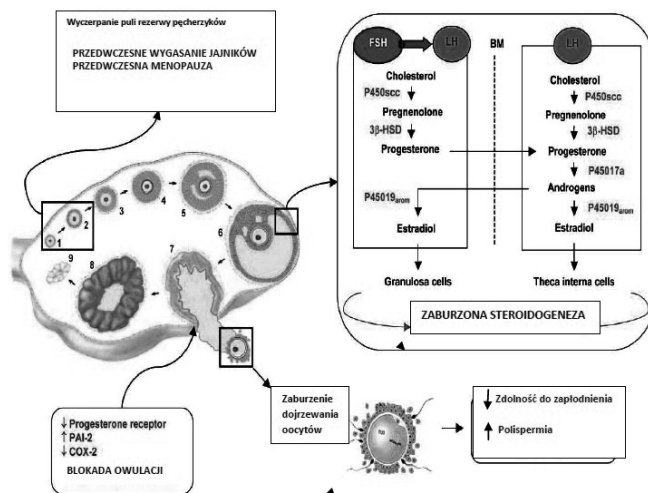
Okres rozwojowy układu rozrodczego determinuje późniejszy rozród. Tymczasowa niepłodność może być oczywista u dorosłych kobiet, ale bezpłodność może wynikać ze zniszczenia komórek rozrodczych w trakcie rozwoju płodu w wyniku działania związków chemicznych. O wiele niższe stężenia są toksyczne podczas życia płodowego w porównaniu z okresem dojrzałym. Szybko dzielące się pierwotne komórki płciowe i obecne podczas rozwoju płodowego u wszystkich gatunków oögonia są szczególnie wrażliwe na zniszczenie przez różne czynniki środowiskowe. Niewiele wiadomo na temat ewentualnego wpływu na niepłodności w wyniku narażenia prenatalnego na PAH u kobiety. Niepokojące dane dotyczące wpływu PAH na funkcję jajników wynikają z badań na kobietach palących papierosy. Córkę matek, które palą w czasie ciąży są znacznie mniej płodne od córek matek niepalących. U dojrzałych kobiet, płodność zależy od utrzymania stałego strumienia rosnących pęcherzyków. Ten stały wzrost pęcherzyków zapewnia, że tylko odpowiednia liczba pęcherzyków dojdzie do stadium pęcherzyka antralnego.

Dla substancji chemicznych wpływających na wzrost pęcherzyków, etap rozwoju, na którym pęcherzyk jest niszczoney decyduje o wpływie tych czynników na rozród kobiet. Narażenie jajników na związki chemiczne powoduje zniszczenie pęcherzyków

pierwszorzędowych i pierwotnych, co prowadzi do nieodwracalnej bezpłodności (np. przedwczesnej menopauzy u ludzi), i zubożenia puli oocytów obecnych w jajniku. Częściowe wyczerpanie puli pęcherzyków pierwotnych będzie miało bardziej subtelny wpływ na cykliczność, dopóki zauważy się brak pęcherzyków do owulacji. Natomiast uszkodzenia dużych pęcherzyków może powodować odwracalne zaburzenie cykliczności wpływając na produkcję steroidów jajnikowych i owulację. Te działania PAH na osi HPO są na ogół odwracalne, ponieważ istnieją nieuszkodzone pęcherzyki w puli, które mogą być uruchomione po usunięciu związków. Nieliczne są badania dotyczą skutków WWA u ludzi. Badania prowadzone na kobietach przypadkowo narażonych na działanie wysokich stężeń PCB, polichlorowanych dibenzofuranów (PCDF) i TCDD wykazały nieregularne miesiączki, wskazując różnice w zależności od stadium rozwoju, w czasie ekspozycji (Eskenazi i współ., 2002). Zaburzenie funkcji jajników obserwowano również po ekspozycji na polichlorowane biphenyle (PCB). U szczurów narażonych na PCB, obserwowano zmniejszenie liczby pierwotnych pęcherzyków jajnikowych. U naczelnych notowano zaburzenia cyklu miesięczkowego, brak miesiączki i zahamowania owulacji. Dalsze badania epidemiologiczne prowadzone na kobietach przypadkowo narażonych na działanie wysokich stężeń PCB, polichlorowanych dibenzofuranów (PCDF) i TCDD wykazały występowanie nieregularnych miesiączek. Jednym z obszarów, na świecie najbardziej skażonych trwałymi zanieczyszczeniami organicznymi jest kraina Wielkich Jezior. Ludzie, którzy jedzą ryby z jeziora są narażeni na różne substancje chemiczne. Badania epidemiologiczne kobiet, które spożywały ryby z jeziora Ontario wykazały związek między spożycia ryb, narażenia PCB i zmniejszenie długości cyklu miesięczkowego, ze wskazaniem możliwych skutków PCB poprzez stopę na cykl menstruacyjny. Uszkodzenie pęcherzyków jajnikowych ma wpływ na produkcję hormonów steroidowych, co z kolei, wpływa na układ hormonalny i powoduje niewydolność jajników. Długoterminową konsekwencją będzie zaburzenie w regulacji hormonalnej jajników i zakłócenie mechanizmów sprzężenia zwrotnego na osi podwzgórze–przysadka–jajnik (Ryc. 4).

Najnowsze badania *in vitro* wskazują, na bezpośredni wpływ na sekrecje hormonów po ekspozycji na TCDD ( Grochowalski i współ., 2001; Gregoraszcuk, 2002) oraz polichlorowane biphenyle (PCB) (Gregoraszcuk i współ., 2003). Stwierdzono także bezpośredni wpływ na produkcję hormonów przez ciała żółte (Gregoraszcuk i współ., 2001; Augustowska i współ., 2001). Wykazano także zahamowanie sekrecji progesteronu i estradiolu przez komórki granulozy u świni, jako wynik wpływu na aktywności enzymów biorących udział w kaskadzie biosyntezy steroidów (Gregoraszcuk & Wojtowicz, 2002).

Biorąc więc pod uwagę zarówno badania epidemiologiczne jak i eksperymentalne ewidentnym jest, że narażenie na ksenoestrogeny jest powodem zaburzeń menstruacji.



Ryc. 4. Miejsca i konsekwencja działania ksenoestrogenów na jajnik (za Hombach-Klonisch i wspł., *Current Medicinal Chemistry*, 2005, 12, 599–616 599; modyfikacja)

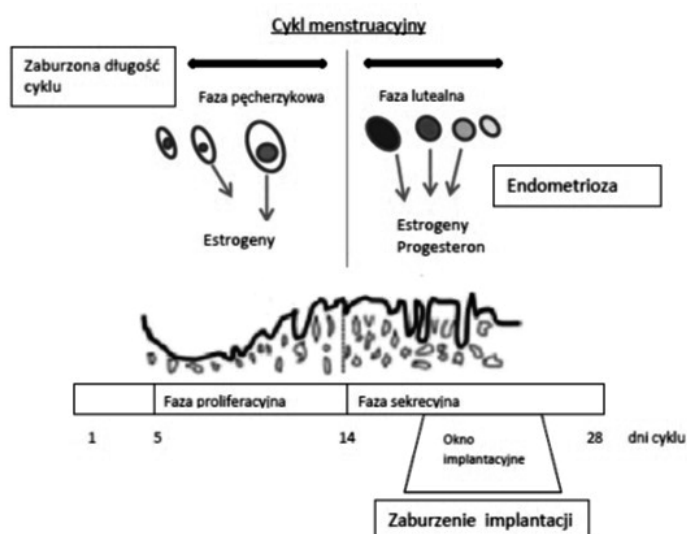
### Wpływ na funkcję łożyska

Chloroorganiczne związki wprowadzane do środowiska pokonując barierę krew łożysko mogą być przyczyną wielu wad wrodzonych, ale również samoistnych poronień. U kobiet w południowo-wschodniej Turcji – przypadkowo narażonych na heksachlorobenzen po spożyciu zanieczyszczonego ziarna siewnego – zanotowano częste przypadki samoistnych poronień. Wykazano także wyższą akumulację PCB126 u kobiet palących papierosy (Grochowalski i wspł., 2000). Badania *in vitro* wskazują na bezpośredni wpływ dioksyn na funkcje łożyska manifestujący się stymulacją sekrecji estradiolu co w konsekwencji może uaktywnić wydzielanie oksytocyny z przysadki mózgowej i być przyczyną przedwczesnych porodów (Augustowska i wspł., 2003). Podobnie jak dioksyne, także polichlorowane bifenyle wykazują szerokie spektrum toksyczności w łożysku. Stopień akumulacji zależy od stopnia wychlorowania. Wykazano, wyższą akumulację niskochlorowanych mieszanin PCB w porównaniu z wysokochlorowanymi. W zależności od stopnia wychlorowania mogą one wywoływać przeciwstawne działanie, antyestrogenne w przypadku niskochlorowanych i estrogenne w przypadku wysokochlorowanych bifenyli. Konsekwencją tego może być nasilenie lub osłabienie skurczów macicy (Grabic i wspł., 2006).

### Endometrioza

Endometrium ze względu na obecność receptora AhR i białka ARNT jest miejscem docelowym dla ligandów tego receptora (Pitt i wspł., 2001). Ludzkie endometrium ulega, co miesiąc przebudowie pod kontrolą i odbywa się to pod wpływem hormonów

steroidowych jajnika, estrogenów i progesteronu. Hormony sterydowe mają ważne znaczenie w różnicowaniu komórek endometrium. Zaburzenia tego skomplikowanego procesu odbudowy i złuszczenia endometrium prowadzą do zaburzenia procesu implantacji. W trakcie cyklu miesięczkowego, ludzkie endometrium ulega przebudowie pod wpływem estrogenów i progesteronu produkowanych przez jajnik. Wpływają one na proliferację, stadium wydzielnicze jak i złuszczenie podczas menstruacji. Zaburzenia tego procesu przez ksenobiotyki zarówno na poziomie dostępność hormonu lub zmian w ekspresji receptorów hormonalnych, prowadzą do zaburzenia równowagi proliferacji i różnicowania, co może z kolei prowadzić do rozwoju takich chorób jak endometrioza i nowotwory.



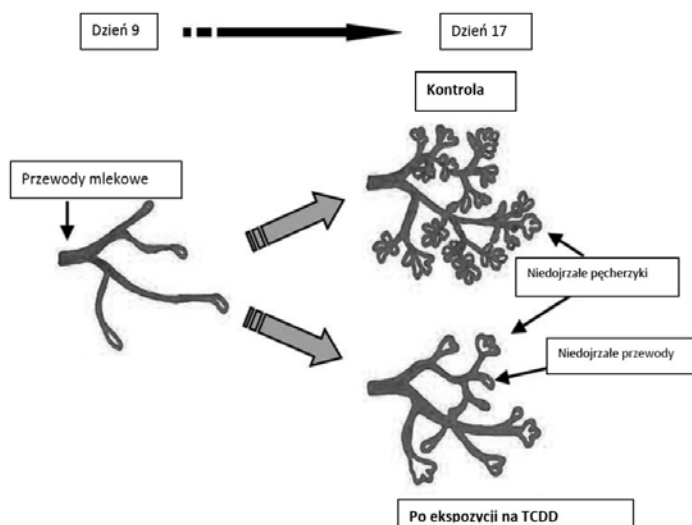
Ryc. 5. W trakcie cyklu miesięczkowego, endometrium ulega przebudowie pod wpływem hormonów steroidowych jajnika, estrogenów i progesteronu. Faza pęcherzykowa jajnika skorelowana jest z fazą proliferacyjną macicy, natomiast faza lutealna z fazą wydzielniczą. Podczas menstruacji dochodzi do złuszczenia powierzchniowej warstwy endometrium. Ksenoestrogeny poprzez wpływ na sekrecję hormonów steroidowych, zmiany w ekspresji receptorów hormonalnych zaburzają równowagę pomiędzy proliferacją a różnicowaniem przyczyniając się do rozwoju endometriozy. Zaburzenie długości cyklu i zaburzenia różnicowania endometrium w oknie implantacji może prowadzić do niewydolności implantacji i aborcji (za Hombach-Klonisch i wspł., *Current Medicinal Chemistry*, 2005, 12, 599–616 599; modyfikacja)

Zaburzenia długości cyklu i zaburzenia różnicowania endometrium w oknie implantacyjnym może prowadzić do niewydolności implantacji i aborcji. U kobiet przypadkowo narażonych na zatrucia PCB stwierdzano dwukrotny wzrost ryzyka endometriozy (Eskenazi i wspł., 2002) (Ryc. 5). Endometrioza – zarówno u ludzi, jak i innych

naczelnych – wynika z przemieszczenia endometrium do jamy otrzewnej w czasie menstruacji (Leyendecker i wspł., 2002), co występuje u 10–15% kobiet w okresie rozrodczym. Dioksyny i związki o charakterze działania podobnym do dioksy są silnymi modulatorami funkcji zarówno układu odpornościowego, jak i endokrynnego, obu krytycznych w patobiologii endometriozy (Rier i wspł., 2003).

### Gruczoł mlekowy

Gruczoł mlekowy składa się z komórek nabłonkowych, mezenchymalnych i tkanki tłuszczowej. Ze względu na właściwości lipofilne, ksenobiotyki gromadzą się w tkance tłuszczowej piersi. Wykazano obecność dioksyn, furanów, PCB, PBDE w piersi i przewodach mlecznych (Focant i wspł., 2002]. Stwierdzono też różnice w ilości zależne od diety, miejsca zamieszkania i kraju (Polder i wspł., 2003). Estrogeny, progesteron, i prolaktyna są to krytyczne czynniki związane z rozwojem piersi. Prolaktyna odgrywa ważną rolę w rozgałęzianiu przewodów i tworzeniem zrazików (Briskin & O'Malley, 2010). Istnieją badania wskazujące na opóźnienie lub zahamowanie rozwoju piersi u nastolatków, które w okresie dzieciństwa były narażone na ekspozycję WWA. Wykazano, że w wyniku prenatalnego narażenia na dioksyny i dioksynopodobne PCB dochodzi do zaburzenia różnicowania gruczołu sutkowego, w tym tworzenia rozgałęzień, czy struktur pęcherzykowych zrazika (Vorderstrasse i wspł., 2004). Niższe stadium rozwoju piersi skorelowane było z wyższymi stężeniami polichlorowanych bifenyli (Den Hond i wspł., 2002). (Ryc. 6).



Ryc. 6. Narażenie na TCDD w czasie ciąży u myszy powoduje zaburzenia w tworzeniu przewodów i pęcherzyków mlekowych gruczołu sutkowego. W związku z niewystarczającą produkcją mleka u zwierząt eksponowanych na TCDD obserwowano istotne zmniejszenie przeżywalności młodych (za Hombach-Klonisch i wspł., *Current Medicinal Chemistry*, 2005, 12, 599–616 599; modyfikacja)



## Podsumowanie

Złożone działania węglowodorów aromatycznych (WWA), ich ingerencja w różnorodne ścieżki sygnalizacji komórkowych, różnorakie objawy kliniczne obserwowane w wyniku ich działania stały się tematyką badań ostatnich lat. Pomimo że zabroniono ich produkcji i ilość ich w środowisku spada, nadal są wykrywane w środowisku i nadal stanowią zagrożenie dla zwierzęta i ludzi. Badania nad wpływem WWA na zaburzenia płodności, rozszerzanie się ilości hormonozależnych nowotworów u kobiet, endometriozy, nowotworów prostaty i jąder, ale także wyjaśnienia skomplikowanych mechanizmów działania tych związków, powinny stanowić priorytet badań finansowanych przez rząd. Niestety, wiedza osób nami rządzących i w związku z tym decydentów finansowania tego typu badań jest niewystarczająca.

## Literatura

1. Augustowska, K., Gregoraszczuk, E., Grochowalski, A i wspł. (2003). Comparison of accumulation and altered steroid secretion by placental tissue treated with TCDD and natural mixture of PCDDs-PCDFs. *Reproduction* 126, 681–687.
2. Augustowska, K., Wójtowicz, A., Kajta, M., i wspł. (2001). Polichlorinated biphenyls (PCB126 and PCB 153) action on proliferation and progesterone secretion by cultured in vitro porcine luteal cells. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 109, 416–418.
3. Brisken, C & O'Malley, Bert (2010) Hormone Action in the Mammary Cold Spring Harb Perspect Biol 2:a003178 originally published online August 25, 2010.
4. Campagna, C., Guillemette, C., Paradis, R., i wspł. (2002). An environmentally relevant organochlorine mixture impairs sperm function and embryo development in the porcine model. *Biol. Reprod.* 67, 80–87.
5. Campagna, C., Sirard, MA., Ayotte, P., i wspł. (2001). Impaired maturation, fertilization, and embryonic development of porcine oocytes following exposure to an environmentally relevant organochlorine mixture. *Biol. Reprod.* 65, 554–560.
6. Dasmahapatra, AK., Wimpee, BA., Trewin, AL., i wspł. (2000). Demonstration of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin attenuation of P450 steroidogenic enzyme mRNAs in rat granulosa cell in vitro by competitive reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay. *Mol Cell Endocrinol* 164, 5–18.
7. Den Hond, E., Roels, HA., Hoppenbrouwers, K., i wspł. (2002). Sexual maturation in relation to polychlorinated aromatic hydrocarbons: Sharpe and Skakkebaek's hypothesis revisited. *Environ Health Perspect.* 110, 771–776.

8. Eskenazi, B., Mocarelli, P., Warner, M., i wspł. (2002). Serum dioxin concentrations and endometriosis: a cohort study in Seveso, Italy. *Environ Health Perspect.* 11, 629–634.
9. Eskenazi, B., Warner, M., Mocarelli, P., i wspł. (2002). Serum dioxin concentrations and menstrual cycle characteristics. *Am J Epidemiol.* 156, 383–92.
10. Focant, JF, Pirard, C., Thielen, C., i wspł. (2002). Levels and profiles of PCDDs, PCD-Fs and cPCBs in Belgian breast milk.: Estimation of infant intake. *Chemosphere* 48, 8763–8770.
11. Gao, X., Petroff, BK., Rozman, KK., i wspł. (2000a). Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) partially reverses the inhibitory effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on ovulation in the immature gonadotropin-treated rat. *Toxicology* 147, 15–22.
12. Gao, X., Terranova, PF, Rozman, KK. (2000b). Effects of polychlorinated dibenzofurans, biphenyls, and their mixture with dibenzo-p-dioxins on ovulation in the gonadotropin-primed immature rat: support for the toxic equivalency concept. *Toxicol Appl Pharmacol.* 163, 115–124.
13. Gore, AC. (2002). Organochlorine pesticides directly regulate gonadotropin-releasing hormone gene expression and biosynthesis in the GT1-7 hypothalamic cell line. *Mol Cell Endocrinol.* 19, 157–170.
14. Grabic, R., Hansen, LG., Ptak, A., i wspł. (2006). Differential accumulation of low-chlorinated (Delor 103) and high-chlorinated (Delor 106) biphenyls in human placental tissue and opposite effects on conversion of DHEA to E2. *Chemosphere* 6, 573–580.
15. Gregoraszczyk, EL., (2002). Dioxin exposure and porcine reproductive hormonal activity. *Cad Saude Publica* 18, 453–462.
16. Gregoraszczyk, EL., Grochowalski, A., Chrzaszcz, R., i wspł. (2003). Congener-specific accumulation of polychlorinated biphenyls in ovarian follicular wall follows repeated exposure to PCB 126 and PCB 153. Comparison of tissue levels of PCB and biological changes. *Chemosphere* 50, 481–488.
17. Gregoraszczyk, EL., Wójtowicz, AK. (2002). In vitro exposure of porcine ovarian follicular cells to PCB 153 alters steroid secretion but not their viability-preliminary study. *Scientific World Journal.* 29, 261–267.
18. Gregoraszczyk, EL., Zabiłny, E., Ochwat, D. (2001). Aryl hydrocarbon receptor (AhR)-linked inhibition of luteal cell progesterone secretion in 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin treated cells. *J Physiol Pharmacol.* 52, 303–311.
19. Grochowalski, A., Milewicz, T., Krzywda, A. (2000). Polychlorinated biphenyls in placental tissue from normal versus abnormal pregnancy outcomes; preliminary results. *Pol J Gynecol Invest.*, 71–74.
20. Grochowalski, A., Chrzaszcz, R., Piekło, R., Gregoraszczyk EL. (2001). Estrogenic and antiestrogenic effect of in vitro treatment of follicular cells with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Chemosphere* 43, 823–827.

21. Hirakawa, T., Minegishi, T., Abe, K., i wspł. (2000). Effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on the expression of follicle-stimulating hormone receptors during cell differentiation in cultured granulosa cells. *Endocrinology* 141, 1470–1476.
22. Leyendecker, G., Herbertz, M., Kunz, G., i wspł. (2002). Endometriosis results from the dislocation of basal endometrium. *Hum. Reprod.* 17, 2725–2736.
23. Okazaki, K., Okazaki, S., Nishimura, S., i wspł. (2001). A repeated 28-day oral dose toxicity study of methoxychlor in rats, based on the enhanced OECD test guideline 407' for screening endocrine-disrupting chemicals. *Arch Toxicol.* 75, 513–521.
24. Pitt, JA., Feng, L., Abbott, BD., i wspł. (2001). Expression of AhR and ARNT mRNA in cultured human endometrial explants exposed to TCDD. *Toxicol Sci.* 62, 289–298.
25. Pocar, P., Augustin, R., Gandolfi, F., i wspł. (2003). Toxic effects of in vitro exposure to p-tert-octylphenol on bovine oocyte maturation and developmental competence. *Biol Reprod.* 69, 462–468.
26. Pocar P, Brevini TA, Perazzoli F, I wspł. 2001. Cellular and molecular mechanisms mediating the effects of polychlorinated biphenyls on oocyte developmental competence in cattle. *Mol Reprod Dev.* 60:535–41.
27. Polder, A., Odland, JO., Tkachev, A., i wspł. (2003). Geographic variation of chlorinated pesticides, toxaphenes and PCBs in human milk from sub-arctic and arctic locations in Russia. *Sci Total Environ.* 306, 179–195.
28. Rier, S., & Foster, WG. (2003). Environmental dioxins and endometriosis. *Semin Reprod Med.* 21, 145–154.
29. Rier, SE., Turner, WE., Martin, DC., i wspł. (2001). Serum levels of TCDD and dioxin-like chemicals in Rhesus monkeys chronically exposed to dioxin: correlation of increased serum PCB levels with endometriosis. *Toxicol Sci.* 59, 147–159.
30. Vorderstrasse, BA., Cundiff, JA., Lawrence, BP. (2006). A Dose-Response Study of the Effects of Prenatal and Lactational Exposure to TCDD on the Immune Response to Influenza A Virus. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A: Current Issues*, 1087–2620, 69, 445–463.



# *Oddziaływanie zanieczyszczeń powietrza na kondycję płodu*

Anna Merklinger-Gruchała<sup>1</sup>, Maria Kapiszewska<sup>1\*</sup>

## **Streszczenie**

Epidemiologia i biologia reprodukcyjna dostarczają wielu dowodów wskazujących na większą wrażliwość płodów i noworodków na toksyny środowiskowe w porównaniu z osobami dorosłymi. Do najbardziej wrażliwych okresów w życiu rozwijającego się organizmu zalicza się okres ciąży między innymi ze względu na szybkość proliferujących komórek i zmiany w metabolizmie hormonalnym. Zaobserwowano negatywny wpływ zanieczyszczeń powietrza, takich jak dwutlenek siarki, tlenki azotu i tlenek węgla na rozwój płodu. Odzwierciedla się to przede wszystkim w przedwczesnym porodzie, upośledzeniu wewnątrzmacicznego wzrostu (ang. intrauterine growth retardation – IUGR), zwanym także hipotrofią wewnątrzmaciczną, oraz niską masą urodzeniową. Efekt ten jest najsilniejszy jeśli zagrożenie miało miejsce w trakcie pierwszego trymestru ciąży. W artykule omówiono długoterminowe konsekwencje narażenia na niekorzystne warunki środowiskowe w okresie prenatalnym, a także wpływ zanieczyszczeń powietrza w dorosłości na układ rozrodczy. Wskazano także problemy metodologiczne napotymane w trakcie badania zależności pomiędzy zanieczyszczeniami atmosferycznymi a stanem zdrowia noworodków.

*Słowa kluczowe: noworodek, zanieczyszczenia powietrza, masa urodzeniowa, opóźnienie rozwoju płodu, IUGR, układ rozrodczy*

## *The impact of air pollution on the condition of the fetus*

### **Abstrakt**

Epidemiology and reproductive biology provide the bulk of evidence pointing to the greater sensitivity of fetuses and newborns at environmental toxins as compared with adults. The pregnancy is the most vulnerable period of life for the developing organism due to the intensive cell proliferation and changes in hormonal metabolism. An adverse effect of air pollutants such as sulfur dioxide, nitrogen oxides and carbon monoxide on fetal development has been observed. This is reflected primarily in premature birth, impaired intrauterine growth (called intrauterine growth retardation - IUGR), also called intrauterine hypotrophy, and low birth weight. This effect is the strongest if the exposure to air pollution occurred during the first trimester of pregnancy. The article discusses the long-term consequences of exposure to adverse environmental conditions in the prenatal period and the impact of air

---

\* Rozdział został sfinansowany w ramach grantu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego Nr N N303 2403 33.  
1 – Wydział Zdrowia i Nauk Medycznych, Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego.

pollution in adulthood on the development of reproductive system. It also identifies methodological problems encountered during the study of the relationship between atmospheric pollution and the health of newborns.

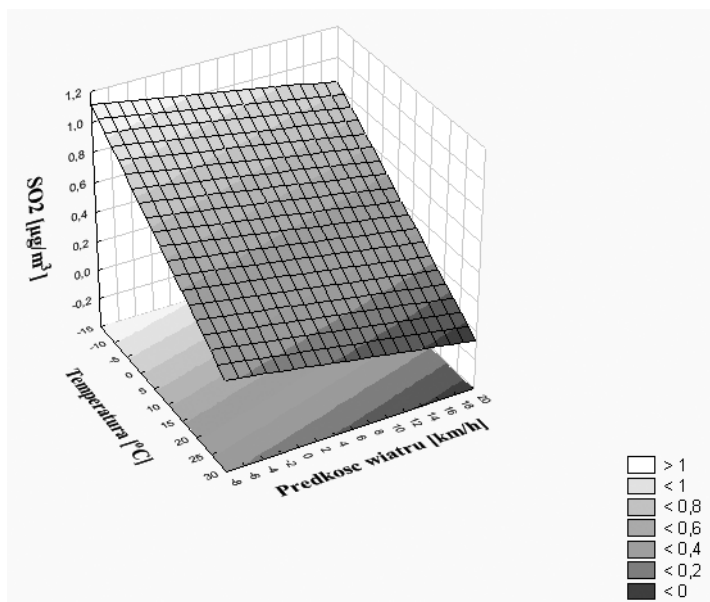
*Key words: neonate, infant, air pollution, birth weight, fetal growth retardation, IUGR, reproductive system*

## Wprowadzenie

Wpływ zanieczyszczenia powietrza na zdrowie człowieka został dobrze udokumentowany. Badania nad zależnością pomiędzy śmiertelnością, czy zachorowalnością na choroby układu oddechowego a zanieczyszczeniami atmosferycznymi, na które jesteśmy każdego dnia narażeni, prowadzone są już od 30 lat (Brunekreef, 2002). Na choroby spowodowane zanieczyszczeniem powietrza w Unii Europejskiej umiera rocznie ok. 350 tys. osób. Nowe regulacje zatwierdzone przez Parlament Europejski w 2007 roku dotyczące czystości powietrza w UE, a nakładające silne restrykcje na przemysł i transport mogą, jak się szacuje, obniżyć liczbę zgonów o 60 tys. w ciągu roku ([ec.europa.eu/polska/news/index\\_pl.htm](http://ec.europa.eu/polska/news/index_pl.htm)). Do rutynowo mierzonych zanieczyszczeń powietrza należą: tlenek węgla (CO), dwutlenek węgla (CO<sub>2</sub>), zanieczyszczenia pyłowe o średnicy 10 µm (PM<sub>10</sub>) i 2,5 µm (PM<sub>2,5</sub>), dwutlenek azotu (NO<sub>2</sub>), dwutlenek siarki (SO<sub>2</sub>), a często także wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (WWA). To właśnie ich stężenie w powietrzu przekracza często dopuszczalne normy, zwłaszcza w dużych miastach. One też najczęściej stanowią punkt odniesienia do badań epidemiologicznych. Źródłem zanieczyszczeń jest przemysł, przede wszystkim paliwowo-energetyczny, ale także ruch samochodowy w dużych miastach.

W celu zbadania wielkości zanieczyszczenia powietrza tworzone są narodowe sieci monitoringu środowiska. Wyniki badań wskazują, że Polska pod tym względem zajmuje trzecie miejsce na świecie, chociaż za tę niechlubną pozycję odpowiada zaledwie 20% powierzchni naszego kraju. Problem ten dotyczy dużych aglomeracji miejsko-przemysłowych. Co prawda zajmują one jedynie 6% powierzchni terytorium Polski, ale obszar ten zamieszkuje 56% ogółu ludności. Na tych niewielkich obszarach koncentruje się ponad 60% ogólnej emisji pyłów i około 70% zanieczyszczeń gazowych, takich jak tlenki węgla, azotu, siarki, lotne węglowodory. Ich stężenie osiąga różne wartości zależne nie tylko od stopnia emisji, czy położenia geograficznego, ale także warunków meteorologicznych, takich jak brak wiatrów i mgła. Przykładem jest Kraków, trzecie co do wielkości miasto w Polsce. Pomimo likwidacji większości uciążliwego dla miasta przemysłu, zagęszczenie liczby samochodów, a także brak obwodnicy powoduje, że ciągle jest to obszar o dużym zanieczyszczeniu powietrza. Podobnie jak w niektórych miastach Górnego Śląska, w Krakowie występuje kwaśny smog typu londyńskiego, którego głównym zanieczyszczeniem jest dwutlenek siarki – produkt spalania węgla, benzyny

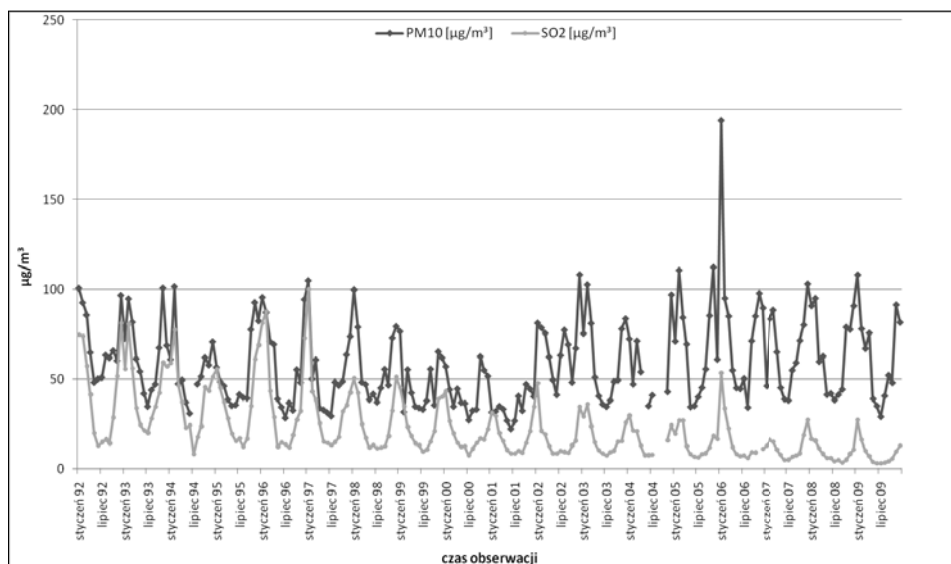
i ropy. Największe stężenie dwutlenku siarki występuje zimą, zarówno ze względu na ogrzewanie mieszkań, jak i gorsze warunki meteorologiczne, głównie mgły oraz siłę wiatru. Wpływ warunków klimatycznych na stężenie dwutlenku siarki w atmosferze ilustruje Ryc. 1. (badania własne).



Ryc. 1. Graficzne przedstawienie zależności poziomu zanieczyszczeń  $\text{SO}_2$  od prędkości wiatru i temperatury otoczenia opisanej funkcją regresji wielokrotnej:  $\text{SO}_2 [\mu\text{g}/\text{m}^3] = 30,766 - 1,264 \cdot \text{Temperatura } [^\circ\text{C}] - 0,629 \cdot \text{Prędkość wiatru } [\text{km}/\text{h}]$

Na wykresie powierzchniowym przedstawiono zależność pomiędzy poziomem  $\text{SO}_2$  a temperaturą powietrza i siłą wiatru w Krakowie w okresie od 1 lipca 2003 r. do 31 grudnia 2006 r. Dane użyte do analizy pochodzą z Małopolskiej Stacji Monitoringu Powietrza. W analizach użyto uśrednionych dobowych wartości zanieczyszczeń powietrza rejestrowanych w stacji Krowodrza. Przeprowadzona analiza regresji wielokrotnej pozwala zauważyć malejące poziomy zanieczyszczeń  $\text{SO}_2$  w powietrzu wraz ze wzrostem temperatury otoczenia i siły wiatru.

W sezonie grzewczym wzrasta nie tylko stężenie dwutlenku siarki, ale również zanieczyszczeń pyłowych. Badania własne obejmujące okres od stycznia 1992 r. do grudnia 2009 r. wskazały również, że w miesiącach zimowych (od października do marca) w mieście Krakowie stężenia  $\text{SO}_2$  były wyższe średnio o  $21,0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , natomiast stężenia  $\text{PM}_{10}$  o  $28,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$  w porównaniu z sezonem letnim (od kwietnia do września). Sezonową zmienność stężeń powyższych zanieczyszczeń w badanym okresie czasu zilustrowano na Ryc. 2.



Ryc. 2. Trendy zmian poziomów zanieczyszczeń pyłowych ( $PM_{10}$ ) i dwutlenku siarki ( $SO_2$ ) w okresie od stycznia 1992 r. do grudnia 2009 r. w Krakowie (dane pochodzą z rejestrów Małopolskiej Stacji Monitoringu Powietrza)

Wraz z likwidacją przemysłu hutniczego problem smogu w Krakowie wyraźnie się zmniejszył. Chociaż zanieczyszczenia pyłowe w Krakowie wciąż stanowią poważne zagrożenie zdrowotne (w okresie 1992–2009 średnia roczna wartość dopuszczalna, wynosząca (do roku 2010)  $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , jedynie w 2001 r. nie została przekroczona), to poziom realizacji zaleceń Komisji Europejskiej w zakresie dopuszczalnych średniorocznych wartości dla dwutlenku siarki (wynoszących  $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) systematycznie się poprawia. W 1992 r. stężenie  $SO_2$  stanowiło 203% średniej rocznej wartości dopuszczalnej (stężenie  $SO_2$  wynosiło wówczas  $40,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ), a w roku 2009 stanowiło 44% tej wartości (średnie stężenie roczne wynosiło  $8,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ).

Niestety wzrost liczby samochodów powoduje, że ciągle zagrożenie stanowią tlenki węgla. Około 70–80% ogólnej emisji tlenku węgla pochodzi ze spalin pojazdów mechanicznych. Oprócz tlenku węgla znajdują się tam także WWA w pyłach, tlenki azotu, cząstki stałe, a także związki ołowiu. Raporty Głównego Inspektoratu Ochrony Środowiska ([www.gios.gov.pl](http://www.gios.gov.pl)) o stanie zanieczyszczeń powietrza w Polsce wskazują, że potrzebne jest jeszcze wprowadzenie wielu zmian zwłaszcza w strukturze nośników energii (węgiel stanowi 50% podstawy nośnika energii), aby sprostać wymaganiom Unii Europejskiej.

W badaniach epidemiologicznych skupiających się na problematyce zanieczyszczeń powietrza największą uwagę przykłada się do analizy współczynników śmiertelności w schorzeniach dróg oddechowych w dwóch grupach społecznych, najbardziej podatnych na szkodliwy wpływ toksyn środowiskowych, czyli u dzieci i osób starszych (Sram,



2005 i literatura tam cytowana). Dopiero w ostatnich latach zwrócono uwagę na mniej dotąd badany wpływ zanieczyszczeń powietrza na układ krążenia i serce (Schulz, 2005) ale także na rozwój płodu (Sram, 2005).

## Wpływ zanieczyszczeń powietrza na płód

Epidemiologia i biologia reprodukcyjna dostarczają wielu dowodów wskazujących na większą wrażliwość płodów i noworodków na toksyny środowiskowe w porównaniu z osobami dorosłymi. Okres ciąży wydaje się być najbardziej wrażliwym okresem w życiu rozwijającego się organizmu, nie tylko ze względu na szybkość proliferujących komórek, ale także na zmiany w metabolizmie hormonalnym. Wykazano, że okres, w jakim płód został narażony na zanieczyszczenia, jest często ważniejszy niż całkowita jego dawka (Axelrod, 2001). Wyniki badań ostatnich lat pokazują negatywny wpływ zanieczyszczeń powietrza na rozwój płodu. Odzwierciedla się on między innymi w wystąpieniu przedwczesnego porodu, upośledzeniu wewnątrzmacicznego wzrostu (ang. intrauterine growth retardation – IUGR), zwanym także hipotrofią wewnątrzmaciczną oraz parametrach antropometrycznych noworodków, które w okresie płodowym były na nie narażone (Bobak, 1999; Dejmek, 2000; Choi, 2006).

## Skrócony okres ciąży i upośledzenie wzrostu płodu jako przyczyny niskiej masy urodzeniowej

Wcześniactwo jest główną przyczyną zgonów noworodków oraz ich upośledzeń (Haram i wsp., 2003). Literatura dostarcza coraz więcej dowodów wskazujących na udział zanieczyszczeń powietrza w okresie prenatalnym w ryzyku wystąpienia przedwczesnego porodu, definiowanego jako urodzenie dziecka przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży (Steer, 2005).

Wykazano, że narażenie kobiety ciężarnej na pyły zawieszane,  $\text{SO}_2$  i  $\text{NO}_2$  może zwiększać prawdopodobieństwo przedterminowego urodzenia dziecka odpowiednio o 10%, 21% i 68% (Xu i wsp., 1995; Marozieni & Grazuleviciene, 2002).

Ze względu na występowanie okresów krytycznych dla rozwoju poszczególnych organów i funkcji biologicznych w trakcie embriogenezy, badano także skutki ekspozycji na zanieczyszczenia środowiskowe na różnych etapach rozwoju płodu. Wykazano, że przebywanie matki w środowisku atmosferycznym o wysokim stężeniu pyłów zawieszonych w czasie pierwszego trymestru ciąży może wiązać się z wyższym ryzykiem przedterminowego porodu o 15%–18% (Bobak, 2000; Hansen i wsp., 2006; Ritz i wsp., 2000). Podobnie, narażenie na wysokie stężenia  $\text{SO}_2$  w trakcie pierwszych trzech

miesiący ciąży może wiązać się ze skróceniem czasu jej trwania (Bobak, 2000). Ekspozycja matki na zanieczyszczenia atmosferyczne (pyły zawieszone) w końcowym etapie ciąży również może przyczynić się do skrócenia okresu ciąży, które jest jedną z przyczyn występowania niskiej masy urodzeniowej (Ritz i wsp., 2000).

Oprócz przedwczesnego porodu, niska masa urodzeniowa niemowląt (poniżej 2500 g) może wynikać również z ograniczenia wzrostu płodu w czasie ciąży. Zdefiniowanie hipotrofii wewnątrzmacicznej jest niezwykle trudne. Obecnie przyjmuje się, że występuje ona u 10% najmniejszych noworodków urodzonych w danym tygodniu ciąży (ang. small for gestational age, SGA) (Zhang i wsp., 2011).

Klinicznie wyróżniono dwa typy upośledzenia rozwoju płodu w zależności od czasu działania czynnika patologicznego. Pierwszy, zwany symetrycznym, diagnozowany jest u około 20% noworodków z IUGR i charakteryzuje się proporcjonalnie zahamowanym wzrostem rozmiarów ciała. Upośledzenie wzrostu w tego typu zespole występuje na stosunkowo wczesnych etapach rozwoju płodu (w pierwszym i/lub drugim trymestrze ciąży) i związane jest najczęściej z nieprawidłowościami genetycznymi lub infekcjami wewnątrzmacicznymi matki (Podsiadło i wsp., 2007).

Natomiast niekorzystne zmiany we wzroście płodu w przypadku typu asymetrycznego pojawiają się dopiero w trzecim trymestrze ciąży, co doprowadza do zmniejszonej masy ciała i obwodu brzucha, natomiast głowa pozostaje w normalnych rozmiarach, a długość ciała bywa nawet nieco większa niż u noworodków zdrowych. Ten typ IUGR jest znacznie częstszy i występuje u ok. 70–80% noworodków z upośledzeniem wzrostu wewnątrzmacicznego. Deficyt masy zależy tu od wielkości komórek, a nie od ich liczby. Ten typ hipotrofii spowodowany jest najczęściej zaburzeniami krążenia maciczno-łożyskowo-płodowego (Podsiadło i wsp., 2007).

W powstawaniu upośledzenia wzrostu płodu w czasie ciąży i związanej z nim niskiej masy urodzeniowej (poniżej 2500 g) duże znaczenie mają czynniki zależne od matki, a przede wszystkim ilość i skład jej diety (Wells, 2007).

Oprócz wpływu odżywiania matki na wzrost i rozwój płodu, który określany jest w literaturze terminem piętna pokarmowego (*nutritional imprinting*), wśród czynników środowiskowych wpływających na etiopatogenezę zespołu IUGR rozpatruje się także udział różnego rodzaju zanieczyszczeń powietrza w okresie prenatalnym. Przypuszcza się, że dla rozwoju tego upośledzenia duże znaczenie ma ekspozycja na wysokie stężenia pyłów zawieszonych  $PM_{10}$  i  $PM_{2,5}$  (Dejmek i wsp., 1999a; Dejmek i wsp., 2000) oraz wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych (Dejmek i wsp., 2000) w pierwszym miesiącu ciąży.

## Parametry antropometryczne noworodków a środowisko zewnętrzne

Masa urodzeniowa podlega wpływom warunków środowiska wewnątrzmacicznego i odzwierciedla nie tylko stan zdrowia matki i jej stan odżywienia, ale określa również perspektywy przeżycia, wzrostu oraz biologicznego rozwoju dziecka. Masa urodzeniowa, jak wcześniej wspomniano, podlega także wpływowi środowiska zewnętrznego. Podwyższone ryzyko urodzenia dziecka z niską masą urodzeniową (definiowaną jako masa poniżej 2500 g) może korelować z narażeniem matki na zwiększone stężenia  $\text{SO}_2$  (Wang i wsp., 1997; Bobak & Leon, 1999) i pyłów zawieszonych (Wang i wsp., 1997) w powietrzu atmosferycznym w trakcie całego czasu trwania ciąży.

W badaniach uwzględniających narażenie na niekorzystne warunki środowiskowe na różnych etapach ciąży stwierdzono, że ekspozycja na zanieczyszczone powietrze w ostatnim trymestrze może oddziaływać na końcową masę urodzeniową. To właśnie na tym etapie ciąży dochodzi do przyspieszenia wzrostu płodu. Największe tempo rozwoju przypada na okres od 26–27 do 37–38 tygodnia życia płodowego (Neuman i Carroll, 1984), więc oddziaływanie niekorzystnych czynników środowiskowych w tym okresie ciąży może być szczególnie dotkliwe dla rozwijającego się organizmu. W badaniu przeprowadzonym w Kalifornii na 126 tysiącach noworodków urodzonych w terminie odnotowano, że wysokie stężenia CO w atmosferze ( $>5.5$  ppm) w trakcie ostatnich trzech miesięcy ciąży zwiększały ryzyko urodzenia dziecka z niską masą urodzeniową o 20%, po uwzględnieniu czynników zakłócających, tj. metodologii pomiaru zanieczyszczeń, płci noworodków, poziomu opieki prenatalnej oraz wieku, narodowości i wykształcenia matki (Ritz & You, 1999).

Sądzi się, że duży wpływ na masę urodzeniową ma stężenie różnego rodzaju zanieczyszczeń powietrza również w początkowym okresie ciąży, kiedy dochodzi do wykształcania łożyska, warunkującego dostarczanie substancji energetycznych i budulcowych do organizmu płodu. W badaniu przeprowadzonym wśród noworodków z porodów pojedynczych w Czechach stwierdzono, że wraz ze zwiększeniem średniego stężenia  $\text{SO}_2$  i pyłów zawieszonych w powietrzu o  $50\mu\text{g}/\text{m}^3$  w czasie pierwszego trymestru, ryzyko względne urodzenia dziecka z niską masą urodzeniową wzrastało odpowiednio o 20% i 15% (Bobak, 2000). Dwuletnie badania przeprowadzone w Korei Południowej na noworodkach urodzonych w terminie potwierdziły, że ekspozycja na  $\text{SO}_2$ , jak również CO i  $\text{NO}_2$  w trakcie pierwszego trymestru ciąży jest czynnikiem ryzyka urodzenia dziecka z niską masą ciała (Ha i wsp., 2001). Wraz ze wzrostem narażenia matki na  $\text{SO}_2$ , CO i  $\text{NO}_2$  w tym okresie ciąży, ryzyko niskiej masy urodzeniowej wzrastało odpowiednio o 6%, 8% i 7%, po standaryzacji do czasu trwania ciąży, płci dziecka, wieku matki, diety i wykształcenia rodziców. Badania zespołu Xu i wsp., (2011) również potwierdziły, że zwiększona ekspozycja matki na zanieczyszczenia pyłowe ( $\text{PM}_{10}$ ) w atmosferze w trakcie pierwszego trymestru może przyczynić się do wzrostu ryzyka urodzenia dziecka z niską masą urodzeniową.

Badania własne przeprowadzone wśród 685 noworodków urodzonych przez kobiety w wieku >40 lat w okresie: październik 2004–grudzień 2009 w mieście Krakowie również wykazały, że pierwszy trymestr ciąży jest ważnym okresem krytycznym, jeśli chodzi o wrażliwość organizmu na wpływ czynników środowiskowych, takich jak zanieczyszczenia powietrza (Tabela 1).

Tabela 1. Zależność pomiędzy masą urodzeniową noworodków a narażeniem na zanieczyszczenia powietrza w I trymestrze ciąży

Rodzaj zanieczyszczeń	Z*	p	N	N
			NISKI poziom narażenia ≤ mediany	WYSOKI poziom narażenia > mediany
SO <sub>2</sub> [µg/m <sup>3</sup> ]	-1,05	0,29	330	346
PM <sub>10</sub> [µg/m <sup>3</sup> ]	2,13	0,03	337	339
CO [mg/m <sup>3</sup> ]	2,22	<b>0,03</b>	340	336
O <sub>3</sub> [µg/m <sup>3</sup> ]	0,72	0,47	322	315
NO <sub>x</sub> [µg/m <sup>3</sup> ]	1,37	0,17	339	337
NO <sub>2</sub> [µg/m <sup>3</sup> ]	0,67	0,50	334	342
NO [µg/m <sup>3</sup> ]	1,24	0,21	329	347

\* wartość testu U Manna-Whitneya z poprawką, uwzględniającą występowanie rang wiązanych; zmienna zależna – masa urodzeniowa noworodków mierzona na skali porządkowej, zmienna grupująca – poziom wybranego zanieczyszczenia powietrza w podziale według mediany (niski vs. wysoki).

Narażenie na wysokie stężenia pyłów zawieszonych PM<sub>10</sub> oraz CO w trakcie pierwszego trymestru ciąży wiązało się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia niskiej masy urodzeniowej u dziecka. Stwierdzono istotne statystycznie różnice w rozkładzie masy urodzeniowej pomiędzy grupą noworodków narażonych na niskie poziomy pyłu zawieszonego PM<sub>10</sub> w czasie pierwszego trymestru ciąży (≤66,20 µg/m<sup>3</sup>), a grupą noworodków narażonych na wysokie poziomy tego rodzaju zanieczyszczeń powietrza, tj. >66,20 µg/m<sup>3</sup> (p=0,03).

Mediana masy urodzeniowej w grupie noworodków narażonych na niskie poziomy PM<sub>10</sub> w pierwszym trymestrze ciąży wynosiła 3348,9 g (Q1=3044,3; Q3=3719,9), natomiast w grupie noworodków narażonych na wysokie poziomy PM<sub>10</sub> w tym samym okresie ciąży była niższa i wynosiła 3277,9 g (Q1=2907,0; Q3=3643,9). Zaobserwowano także większy rozstęp międzykwartyłowy w grupie noworodków narażonych na wyższy poziom PM<sub>10</sub> (Q3-Q1=737,0), w porównaniu z drugą grupą noworodków (Q3-Q1=675,6), co świadczy o ich większym zróżnicowaniu międzyosobniczym pod względem masy urodzeniowej.

Podobnie, istotne statystycznie różnice w rozkładzie masy urodzeniowej odnotowano pomiędzy grupą noworodków narażonych na niskie poziomy CO w czasie pierwszego trymestru ciąży ( $\leq 0,94 \text{ mg/m}^3$ ), a grupą noworodków narażonych na wysokie stężenie tego rodzaju zanieczyszczeń powietrza, tj.  $>0,94 \text{ mg/m}^3$  ( $p=0,03$ ). Mediana masy urodzeniowej w grupie noworodków narażonych na niski poziom tlenu węgla na początku ciąży wynosiła 3354,8 g ( $Q1=3040,7$ ;  $Q3=3727,3$ ), natomiast w grupie noworodków narażonych na wysoki poziom  $PM_{10}$  w tym samym okresie ciąży była niższa i wynosiła 3273,5 g ( $Q1=2917,20$ ,  $Q3=3631,92$ ). Podobnie, jak w przypadku zanieczyszczeń  $PM_{10}$ , grupa noworodków narażonych na wyższe poziomy CO, charakteryzowała się większym zróżnicowaniem międzyosobniczym pod względem masy urodzeniowej. Rozstęp międzykwartyłowy ( $Q3-Q1$ ) w tej grupie był szerszy i wynosił 714,72 g, w porównaniu z drugą grupą noworodków, w której był równy 686,61 g.

## Wpływ zanieczyszczeń środowiska w okresie życia płodowego a konsekwencje w życiu dorosłym

Liczne obserwacje dowodzą istnienia okresów krytycznych w trakcie rozwoju płodu, w czasie których skutki narażenia rozwijającego się organizmu na czynniki środowiskowe są szczególnie dotkliwe. Zgodnie z hipotezą wewnątrzmacicznego programowania, ekspozycja na zanieczyszczenia powietrza w tym czasie może prowadzić do odległych konsekwencji w dorosłości w postaci zwiększonego ryzyka zachorowania na cukrzycę insulinozależną, nadciśnienie, choroby układu krążenia i nowotwory (Osmond, 2000; Dejmek, 2000). W tym kontekście, badania wpływu środowiska w okresie ciąży tak na kobietę ciężarną, jak i na płód wydają się szczególnie istotne.

Wyższa zapadalność na choroby cywilizacyjne w życiu dorosłym, związana z narażeniem na niekorzystne warunki środowiskowe w okresie prenatalnym, została opisana przez Barkera (1995), który zaproponował hipotezę „oszczędnego fenotypu”. Wyjaśnia ona, w jaki sposób niedożywienie płodu i noworodka może zaburzać wzrost, metabolizm i unaczynienie poszczególnych organów, takich jak gonady, nerki, trzustka, wątroba, mięśnie, tkanka tłuszczowa, a także funkcjonowanie osi podwzgórze–przysadka–nadnercza. Przypuszcza się, że poza niedożywieniem we wczesnym etapie rozwoju, również inne czynniki środowiskowe, takie jak zanieczyszczenia powietrza mogą nie tylko zaburzać wzrost rozwijającego się organizmu, ale także wpływać na kształtowanie jego przyszłych funkcji reprodukcyjnych. Badania laboratoryjne na zwierzętach wskazują, że narażenie na spaliny samochodowe w okresie płodowym mogą wywołać niekorzystny wpływ na męski układ rozrodczy zarówno kilka tygodni po porodzie (obniżenie poziomu testosteronu), jak również w odległym okresie czasu. Na przykład w 96 dniu życia takich szczurów obserwuje się obniżenie produkcji spermy (Xu i wsp., 2009).

Wpływ działania ekspozycji na spaliny samochodowe na układ rozrodczy płodu płci żeńskiej również został poddany analizie na modelach zwierzęcych. W wyniku narażenia na tego rodzaju zanieczyszczenia powietrza zaobserwowano istotnie statystycznie obniżenie poziomów białka BMP-15 należącego do tzw. białek morfogenetycznych kości, które mogą odgrywać rolę w rozwoju komórek jajowych (Tsukue i wsp., 2004).

## Wpływ zanieczyszczeń powietrza w dorosłości na układ rozrodczy

Wpływ zanieczyszczeń atmosferycznych na kondycję zdrowotną organizmu kobiety w wieku rozrodczym odzwierciedla się także w upośledzeniu płodności. Wynika to między innymi z faktu, że ekspozycja na zanieczyszczenia motoryzacyjne może powodować obniżenie stężeń hormonów płciowych u kobiet. U policjantek narażonych na spaliny samochodowe, zawierające substancje zaburzające gospodarkę hormonalną organizmu (ang. endocrine disrupting chemicals, EDC), takie jak WWA, odnotowano niższe średnie stężenia  $17\beta$ -estradiolu zarówno w fazie folikularnej, jak i lutealnej cyklu miesięczkowego w porównaniu z grupą kontrolną (Tomei i wsp., 2006).

W wyniku narażenia na benzen, należący do grupy lotnych WWA, których źródłem emisji do atmosfery (oprócz motoryzacji) może być również przemysł rafineryjny, stwierdzono wysokie prawdopodobieństwo występowania zaburzeń w długości trwania cyklu miesięczkowego (oligomenorrhoea lub amenorrhoea) u kobiet zatrudnionych w przemyśle petrochemicznym. Może to wiązać się ze zmniejszeniem maksymalnego stężenia luteotropiny przysadkowej oraz obniżeniem stężeń estradiolu w trakcie cyklu (Thurston i wsp., 2000).

Produkty przerobu ropy naftowej mogą również (prawie 3-krotnie) zwiększać ryzyko wystąpienia spontanicznej aborcji, co zostało odnotowane wśród niepalących tytoniu mieszkanek Pekinu w wieku 20–44 lat, z których większość deklarowała posiadanie co najmniej jednego dziecka (Xu i wsp., 1998).

Bezpośrednie i krótkoterminowe działanie zanieczyszczeń powietrza na funkcje reprodukcyjne kobiet zaobserwowano także wśród pacjentek poddawanych zabiegowi *in vitro*. Pięciokrotnie wyższe ryzyko niedonoszenia tak wywołanej ciąży występowało u tych kobiet, które były narażone na wysokie stężenie pyłów zawieszonych w atmosferze w trakcie fazy folikularnej cyklu, w której następowało sztuczne zapłodnienie (Perin i wsp., 2010). Również badania na zwierzętach potwierdziły zwiększone ryzyko wczesnej spontanicznej aborcji lub niedonoszenia ciąży w wyniku narażenia na zanieczyszczenia powietrza, takie jak  $\text{NO}_2$  i pyły zawieszane, będące rezerwuarem m.in. WWA (Tomei i wsp., 2006). WWA oraz inne związki występujące w środowisku zaliczane do grupy EDC, mogą naśladować lub zmieniać działanie endogennych hormonów, wiążąc się z ich receptorami. Na przykład mają one zdolność aktywowania receptora SXR/

PXR, występującego w wątrobie i jelitach, co w konsekwencji może wywołać zmianę lokalnej biodostępności syntetyzowanych w organizmie androgenów i estrogenów, od których uzależniony jest rozwój seksualny i reprodukcyjny (Kapiszewska, 2009). Przyпуска się, że zmiany epigenetyczne wywołane ekspozycją na EDC w okresie rozwoju embrionalnego są dziedziczne, a efekty mogą być obserwowane nawet do czwartego pokolenia, które nie było narażone na działanie tych substancji. Więcej informacji na temat związków środowiskowych powodujących zmiany w metabolizmie hormonów steroidowych można znaleźć w rozdziale zatytułowanym „Rozmowa receptorów” ER – AhR i epigenetyczna pamięć. Mechanizm adaptacyjny czy wzrost toksyczności środowiskowych zanieczyszczeń?” (s. 227–244).

### **Problemy metodologiczne związane z badaniem zależności pomiędzy zanieczyszczeniem powietrza a stanem zdrowia noworodków**

W dostępnej literaturze często pojawia się problem nieuwzględniania czynników zakłócających, które mogą wiązać się z ryzykiem niskiej masy urodzeniowej, tj. płci dziecka, wzrostu i masy ciała rodziców, tempa wzrostu płodu, diety, stanu zdrowia matki w okresie ciąży, palenia tytoniu i sposobu żywienia ciężarnej, w tym spożycia alkoholu (Lee i wsp., 2003). Szczególnie istotnym modyfikatorem badanej zależności jest dieta matki.

Kobiety w wieku rozrodczym, u których dodatkowo występują żywieniowe czynniki ryzyka niskiej masy urodzeniowej (związane często z niskim statusem socjoekonomicznym), takie jak niska wartość kaloryczna diety, niedożywienie białkowe, niedostateczne spożycie mikrośladników antyoksydacyjnych), są prawdopodobnie bardziej narażone na zanieczyszczenia środowiskowe (Kannan i wsp., 2006). Dieta może wpływać na badane zależności pomiędzy poziomem zanieczyszczenia powietrza a kondycją noworodka poprzez wiele mechanizmów biologicznych, takich jak stres oksydacyjny, reakcja zapalna tkanek, proces krzepnięcia krwi i funkcja śródbłonna związana z produkcją tlenu azotu.

Innym zagadnieniem metodologicznym, które często dotyczy badań ukierunkowanych na badanie zanieczyszczeń powietrza jest problem wielokrotnych porównań, i związane z nim generowanie błędu losowego, występujące podczas analizowania wpływu różnego rodzaju zanieczyszczeń atmosferycznych w różnych okresach ciąży. W takich sytuacjach niektóre zależności uznawane za istotne statystycznie są nieprawdziwe. Ponadto, stężenia badanych zanieczyszczeń powietrza bardzo często są ze sobą skorelowane i niezwykle trudno jest zbadać ich oddzielny efekt biologiczny, a często jest to po prostu niemożliwe (Sram, i wsp., 2005), dlatego też dużą wagę należy przykładac do stosowania właściwych narzędzi statystycznych.

## Podsumowanie

W dostępnej literaturze często wykazywany jest negatywny efekt zanieczyszczeń na zdrowie noworodka, jednakże siła tych dowodów zależy od rozpatrywanego efektu. Stosunkowo najlepiej udokumentowany jest wpływ zanieczyszczeń atmosferycznych na masę urodzeniową, wspierany badaniami z dziedziny biologii molekularnej, dostarczającymi wiedzy w zakresie prawdopodobnych mechanizmów leżących u podłoża tej zależności. Jednakże, aby mówić o związku przyczynowo-skutkowym niezbędne są dalsze badania potwierdzające wpływ stanu aerosanitarnego na kondycję noworodka, mierzoną wskaźnikami antropometrycznymi i biochemicznymi. Dalszego potwierdzenia wymaga także ustalenie najbardziej wrażliwych na zanieczyszczenia powietrza okresów ciąży, zróżnicowanie wpływu czynników atmosferycznych na stan zdrowia noworodka w zależności od jego płci oraz weryfikacja długoterminowych konsekwencji złej kondycji zdrowotnej tuż po urodzeniu, które wynikają z narażenia na czynniki środowiskowe w okresie płodowym.

## Literatura

1. Axelrod D, Davis DL, Hajek RA & Jones LA. It's time to rethink dose, the case for combining cancer and birth and developmental defects. *Environ Health Perspect.* 2001; 109(6), A246–A249.
2. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ.* 1995; 15;311(6998), 171–174.
3. Bobak M, Leon DA. Pregnancy outcomes and outdoor air pollution, an ecological study in districts of the Czech Republic. *Occup Environ Med.* 1999;56, 539–543.
4. Bobak M. Outdoor pollution, low birth weight, and prematurity. *Environ Health Perspect.* 2000;108, 173–176.
5. Brunekreef B, Holgate ST. Air pollution and health. *Lancet.* 2002;19;360(9341), 1233–42.
6. Choi H, Jedrychowski W, Spengler J, Camann DE, Whyatt RM, Rauh V, i wsp., International Studies of Prenatal Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Fetal Growth. *Environ Health Perspect.* 2006; 114(11), 1744–1750.
7. Dejmek J, Selevan S G, Benes I, Solanský I, Srám R J. Fetal growth and maternal exposure to particulate matter during pregnancy. *Environ Health Perspect.* 1999b; 107(6), 475–480.
8. Dejmek J, Selevan SG, Benes I, Solansky I, Srám RJ. Feta growth and parental exposure to particulate matter during gestation. *Environ Health Perspect.* 1999a; 107, 475–480.
9. Dejmek J, Solansky I, Benes I, Leníček J, Srám RJ. The impact of polycyclic aromatic hydrocarbons and fine particles on pregnancy outcome. *Environ Health Perspect.* 2000;108, 1159–1164.



10. Ha EH, Hong YC, Lee BE, Woo BH, Schwartz J, Christiani DC. Is air pollution a risk factor for low birth weight in Seoul? *Epidemiology*. 2001;12, 643–648.
11. Hansen C, Neller A, Williams G, Simpson R. Maternal exposure to low levels of ambient air pollution and preterm birth in Brisbane, Australia. *BJOG*. 2006;113(8), 935–941.
12. Haram K, Mortensen JH, Wollen AL. Preterm delivery, an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003;82, 687–704.
13. Kannan S, Misra DP, Dvonch JT, Krishnakumar A. Exposures to airborne particulate matter and adverse perinatal outcomes, a biologically plausible mechanistic framework for exploring potential effect modification by nutrition. *Environ Health Perspect*. 2006;114(11), 1636–1642.
14. Kapiszewska M. Aktywność hormonalna a otyłość. Reprodukacja i kontrola masy ciała. *Polska Akademia Umiejętności*. 2009;13, 21–32.
15. Lee BE, Ha EH, Park HS, Kim YJ, Hong YC, Kim H, i wsp., Exposure to air pollution during different gestational phases contributes to risks of low birth weight. *Hum Reprod*. 2003;18(3), 638–643.
16. Marozienne L, Grazuleviciene R. Maternal exposure to low-level air pollution and pregnancy outcomes, a population-based study. *Environ Health*. 2002;9;1(1), 6.
17. Osmond C, Barker DJ. Fetal, infant, and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes, and hypertension in adult men and women. *Environ Health Perspect*. 2000;108 Suppl 3, 545–553.
18. Perin PM, Maluf M, Czeresnia CE, Foltran Januário DAN, i wsp., Effects of exposure to high levels of particulate air pollution during the follicular phase of the conception cycle on pregnancy outcome in couples undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertility and Sterility*. 2010;93,1,1, 301–303.
19. Podsiadło B, Caus I, Naworska B, Czajkowska M, Gałązka I, Leszczyńska K, i wsp., Hipotrofia płodu – przyczyny, sposoby prowadzenia ciąży i rozwiązanie w materiałach II Kliniki Położnictwa i Ginekologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach. *Kliniczna Perinatologia i Ginekologia*. 2007;43,3, 61–64.
20. Ritz B, Yu F, Chapa G, Fruin S. Effect of air pollution on preterm birth among children born in Southern California between 1989 and 1993. *Epidemiology*. 2000;5, 502–511.
21. Ritz B, Yu F. The effect of ambient carbon monoxide on low birth weight among children born in Southern California between 1989 and 1993. *Environ Health Perspect* 1999;107, 17–25.
22. Schulz H, Harder V, Ibald-Mulli A, Khandoga A, Koenig W, Krombach F, i wsp., Cardiovascular effects of fine and ultrafine particles. *J Aerosol Med*. 2005;18(1), 1–22.
23. Srám RJ, Binková B, Dejmek J, Bobak M. Ambient air pollution and pregnancy outcomes, a review of the literature. *Environ Health Perspect*. 2005;113(4), 375–382.
24. Steer P. The epidemiology of preterm labour. *BJOG*. 2005;112 Suppl 1, 1–3.

25. Thurston SW, Ryan L, Christiani DC, Snow R, Carlson J, You L, i wsp., Petrochemical exposure and menstrual disturbances. *Am J Ind Med.* 2000;38(5), 555–564.
26. Tomei G, Ciarrocca M, Fortunato BR, Capozzella A, Rosati MV, Cerratti D. i wsp., Exposure to traffic pollutants and effects on 17–beta–estradiol (E2) in female workers. *Int Arch Occup Environ Health.* 2006;80(1), 70–77.
27. Tsukue N, Yoshida S, Sugawara I & Takeda K. Effect of Diesel Exhaust on Development of Fetal Reproductive Function in ICR Female Mice. *J. Health Sci.* 2004; 50, 174–180.
28. UNICEF, 2001. We the Children, Meeting the promises of the World Summit for Children. Report of the Secretary–General of the United Nations. [dostęp on line, [http, // www.unicef.org/nutrition/files/pub\\_sgreport\\_adapted\\_en.pdf](http://www.unicef.org/nutrition/files/pub_sgreport_adapted_en.pdf) w dniu 15.04.2011 r.].
29. Wang X, Ding H, Ryan L, Xu X. Association between air pollution and low birth weight, a community–based study. *Environ Health Perspect.* 1997;105, 514–520.
30. Wells JC. The programming effects of early growth. *Early Hum Dev.* 2007; 83(12), 743–8.
31. Xu G, Umezawa M & Takeda K. Early Development Origins of Adult Disease Caused by Malnutrition and Environmental Chemical Substances. *J. Health Sci.* 2009;55, 11–19.
32. Xu X, Cho SI, Sammel M, You L, Cui S, Huang Y, i wsp., Association of petrochemical exposure with spontaneous abortion. *Occup Environ Med.* 1998;55(1), 31–36.
33. Xu X, Ding H, Wang X. Acute effects of total suspended particles and sulfur dioxides on preterm delivery; a community–based cohort study. *Arch Environ Health.* 1995;50, 407–415.
34. Xu X, Sharma RK, Talbott EO, Zborowski JV, Rager J, Arena VC & Volz CD. PM10 air pollution exposure during pregnancy and term low birth weight in Allegheny County, PA, 1994–2000. *Int Arch Occup Environ Health.* 2011 Mar;84(3), 251–157.
35. Zhang J, Mikolajczyk R, Grewal J, Neta G, Klebanoff M. Prenatal application of the individualized fetal growth reference. *Am J Epidemiol.* 2011;1;173(5), 539–543.

# „Rozmowa receptorów” ER – AhR i epigenetyczna pamięć. Mechanizm adaptacyjny czy wzrost toksyczności środowiskowych zanieczyszczeń?

Maria Kapiszewska<sup>1\*</sup>

## Streszczenie

Wiedza na temat szkodliwości związków chemicznych zawartych we wdychanym powietrzu a także innych ksenobiotyków środowiskowych jest coraz szersza. Skutkuje to wprowadzeniem regulacji prawnych wymuszających ograniczanie emisji zanieczyszczeń do środowiska. Szkodliwość zdrowotną zanieczyszczeń potwierdzają zarówno badania epidemiologiczne, jak i badania laboratoryjne. Bardzo często konsekwencje tego wpływu obserwujemy dopiero po latach. Najlepszym tego przykładem jest wzrost ryzyka chorób dróg oddechowych, będących bezpośrednim efektem narażenia na wysokie stężenia zanieczyszczeń w powietrzu, ale także chorób chronicznych, których ryzyko wydaje się odzwierciedlać wpływ środowiska w okresie płodowym. Do niedawna głównym obszarem badań była ocena wielkości tego ryzyka na podstawie statystycznych analiz zależności przyczynowo-skutkowych. Szybki rozwój biologii molekularnej spowodował, że skoncentrowano się także na zmianach, jakie zanieczyszczenia indukują w szlakach metabolicznych i procesach sygnalizacyjnych w komórce. Pozwoliło to dostrzec nie tylko negatywne skutki zanieczyszczeń, ale także pewne korzystne efekty wynikające z uruchomienia przez organizm procesów adaptacyjnych. Najwięcej uwagi poświęca się interakcji między receptorami aktywowanymi przez zanieczyszczenia środowiska (AhR), a receptorami estrogenowymi (ER) i skutkom, jakie ta „rozmowa receptorów” (ang. *cross-talk*) wywołuje w ekspresji genów docelowych dla tych receptorów. Zanieczyszczenia środowiska mogą wywoływać zmiany w ekspresji genów zaburzając mechanizm dziedziczenia pozagenowego, zwanego dziedziczeniem epigenetycznym. Zmiany te – jeśli wystąpią w bardzo wczesnym okresie życia płodowego – mogą utrzymywać się w kolejnych pokoleniach, dzięki nośnikom pamięci genetycznej, jaką jest np. metylacja DNA. W zależności od tego, w których genach dochodzi do wyciszenia ekspresji, zjawisko to może wpływać na biologiczne funkcje organizmu, zwiększając przystosowanie do zmieniającego się środowiska, ale może także zwiększać wrażliwość na rozwój chorób chronicznych w życiu dorosłym, ustanawiając pewien wzór ekspresji genów na etapie rozwoju zarodkowego.

*Słowa kluczowe: zanieczyszczenia środowiska, węglowodorowy receptor aryłowy, AhR, receptor estrogenowy, ER, procesy epigenetyczne, metylacja DNA*

\* Rozdział został sfinansowany w ramach grantu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego Nr N N303 2403 33.

1 – Wydział Zdrowia i Nauk Medycznych, Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego.

## *ER – AhR “receptor cross-talk” and epigenetic memory. Adaptive mechanism vs. the increase in toxicity of environmental pollutants*

### **Abstract:**

Knowledge of the harmful effect of air pollution and other environmental xenobiotics is getting broader. This leads to the introduction of mandatory legal regulations limiting the emission of pollutants into the environment. Health harmfulness of pollution is confirmed by both epidemiological and laboratory studies. The consequences of this harmful effect is not only observed almost immediately after the exposure but also after many years. The best example is an increase in the risk of respiratory symptoms which constitute a direct effect of the exposure to high concentration of air pollutants. Chronic conditions occur in adult life can also be caused by the exposure experience during the fetal growth or perinatal period. Until recently, the main area of study was to assess the magnitude of this risk by using statistical analysis. The rapid development of molecular biology allows to focus on the changes that environmental pollution induces in the metabolic pathways and signaling processes in the cell. Therefore, it becomes possible to see not only the harmful effects of pollution, but also certain beneficial effects resulting from the induction of adaptive processes in the body. Most attention is paid to the interaction between the receptors activated by environmental pollution (AhR) and estrogen receptors (ER). The effects of this „cross-talk” between receptors influence the expression of their target genes. Environmental exposure can also influence the gene expression profile due to epigenetic mechanism. These changes if they occur very early in fetal life, may persist in subsequent generations through genetic memory kept by the DNA methylation pattern. This phenomenon can affect the biological functions by increasing adaptation to the environment fluctuation or enhancing susceptibility to the development of chronic diseases in adult life.

*Key words: environmental pollution, aryl hydrocarbon receptor, AhR, estrogen receptor, ER, epigenetic processes, DNA methylation*

## **Wprowadzenie**

Mechanizmy odpowiedzialne za zaburzenia rozwoju płodu, wyrażające się spadkiem masy urodzeniowej są przedmiotem badań tak endokrynologów, immunologów, bromatologów, jak i toksykologów. Ci ostatni analizują zmiany, jakie zanieczyszczenia środowiska wprowadzają w szlaki metaboliczne. Zainteresowanie wielu ośrodków naukowych budzi zjawisko interakcji, w jakie wchodzi związki zanieczyszczające środowisko, w tym wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (WWA), czy polichlorowane bifenylole (PCB), czy dibenzodioksyny ze szlakami metabolicznymi hormonów płciowych (Beischlag & Perdew, 2005; DuSell et al., 2010; Matthews & Gustafsson, 2006). Zanieczyszczenia te, zwane także ksenobiotykami występują w środowisku od milionów lat, chociaż ich stężenie w związku z rozwojem przemysłu czy rosnącym stężeniem spalin samochodowych w ostatnich 100 latach znacznie wzrosło. Ich szkodliwość wymusiła w organizmach rozwój coraz skuteczniejszych mechanizmów adaptacyjnych,

a ewolucyjne mechanizmy najskuteczniejszego ich usuwania są strategią organizmów doskonałą przez pokolenia (Gerber et al., 1999). O mechanizmach tych wiemy jednak ciągle zbyt mało.

Monitorowanie obecności takich zanieczyszczeń oraz uruchomienie ich metabolizowania wymaga istnienia struktur komórkowych, które potrafiłyby je zidentyfikować, ale także sygnalizowały zagrożenia do układu odpowiedzialnego za rozmnażanie. Im większa zdolność adaptacyjna organizmu, tym lepsze dostosowanie do warunków panujących w środowisku, sprzyjające pozostawieniu większej liczby potomstwa. Przeżycie i rozmnażanie są bowiem priorytetem ewolucyjnym. Zanieczyszczenia zagrażające prawidłowemu rozwojowi płodu stanowią presję selekcyjną, w skrajnych przypadkach prowadząc do spontanicznych poronień, upośledzając zdolności reprodukcyjne. Podobnie, jak podczas monitorowania metabolicznych zmian w środowisku endogennym, za monitorowanie i sygnalizację środowiska zewnętrznego odpowiadają receptory. To one łącząc się z ksenobiotykiem uruchamiają cały proces metaboliczny mający chronić komórki, tkanki, organy i w końcu zapewnić całemu organizmowi optymalne funkcjonowanie. Szczególne znaczenie ma to podczas rozwoju płodu (Gluckman et al., 2007).

Niesprzyjające optymalnemu rozwojowi płodu środowisko wpływa na niską masę urodzeniową, która najczęściej jest jedynie zapowiedzią zwiększonego ryzyka rozwoju chorób chronicznych w późniejszym wieku (rozdział Merklinger i Kapiszewska). Zależność taka może oznaczać, że interakcja pomiędzy gospodarką hormonalną – zapewniającą prawidłowy rozwój płodu, a metabolizmem ksenobiotyku wpływa na zmiany fenotypu w wyniku na przykład aktywacji bądź wyciszeniu genów docelowych. Obydwa szlaki metaboliczne aktywowane są poprzez przyłączenie cząsteczki sygnałowej do receptora, który w ten sposób ulega aktywacji. Współzależność pomiędzy szlakami metabolicznymi aktywowanymi przez przyłączenie się ksenobiotyku do receptora AhR, bądź 17 $\beta$ -estradiolu (E2) do receptora ER, zwana także „rozmową receptorów” lub transaktywacją, może całkowicie zmienić szlak transdukcji sygnału, prowadząc do trudnych do przewidzenia konsekwencji. Na podstawie obserwacji, że aktywowany AhR prowadzi do degradacji ER, tym samym hamując transkrypcję ER-zależnych genów, opracowuje się nowe strategie w leczeniu nowotworów piersi.

Innym mechanizmem modulującym ekspresję genów i odgrywającym ważną rolę w prawidłowym rozwoju płodu, a także w kondycji zdrowotnej w życiu dorosłym są cyklicznie występujące zmiany w metylacji DNA. Metylacja DNA determinuje dziedziczenie pozagenowe, nazywane epigenetycznym, a także współuczestniczy w procesach adaptacyjnych, wymuszanych przez zmiany w środowisku. Zaburzenia w jej przebiegu mogą także być przyczyną wzrostu ryzyka rozwoju estrogenozależnych nowotworów piersi. Badania z ostatnich lat wskazują na udział epigenetycznej regulacji w ekspresji ER $\alpha$ -zależnych genów (DuSell et al., 2010; Leu et al., 2004).

Szczególnie zmiany w profilu metylacji DNA w promotorowych obszarach bogatych w CpG, modyfikując strukturę chromatyny, a tym samym blokując dostęp czynnikom transkrypcyjnym, wyciszają transkrypcje genów. Wyniki badań prowadzonych w miastach o dużym natężeniu ruchu ulicznego wskazują, że za zmiany w metylacji DNA może być odpowiedzialna zmiana w puli dostępnych grup metylowych (Baccarelli et al., 2009) sugerując, że podawanie kwasu foliowego może przeciwdziałać szkodliwym skutkom zanieczyszczeń środowiskowych.

W obydwu mechanizmach, na których przebieg wpływ mają czynniki środowiskowe, zmiany w ekspresji genów będą decydowały tak o bezpośredniej, jak i o odległej czasowo odpowiedzi organizmu, determinując jego kondycję zdrowotną i kondycję kolejnego pokolenia, jeśli do narażenia na zanieczyszczenia doszło w okresie życia płodowego.

## Udział receptorów AhR i ER w metabolizmie ksenobiotyków i 17 $\beta$ -estradiolu

Podobieństwo w strukturze chemicznej dioksyn (TCDD), należących do endokrynnych środowiskowych związków rozprzęgających (ang. *endocrine – disrupting chemicals* EDC), czy WWA do struktury hormonów sterydowych – powoduje, że odgrywają one rolę w zaburzeniach funkcji układu rozrodczego, płodności, a także wpływa na wzrost ryzyka zachorowania na nowotwory tego układu (Abbott et al., 1999). WWA stanowią jeden z najczęściej badanych zanieczyszczeń środowiska jako składnik pyłów (ang. *particulate matter*; PM) i generowane są przez spaliny samochodowe, dym papierosowy i wszędzie tam, gdzie dochodzi do niecałkowitego spalania wszystkich węglowodorów. Zawierają one ponad 200 związków o różnej toksyczności, z których benzo[ $\alpha$ ]piren jest silnym kancerogenem, mającym zdolności przenikania przez łożysko, będąc tym samym ogromnym zagrożeniem dla rozwoju płodu (Mayhew, 2009; Veras et al., 2008). Większość tych hydrofobowych związków po dyfuzji przez błonę komórkową ulega utlenieniu w komórce, stając się związkami hydrofilnymi, znacznie łatwiejszymi do wydalenia z organizmu. Ten szlak metaboliczny uruchamiany jest dzięki przyłączeniu się ksenobiotyków do AhR należącego do klasy receptorów jądrowych, podobnie jak receptory estrogenowe (ER) (Matthews & Gustafsson, 2006). Ksenobiotyki zatem pełnią rolę liganda, cząsteczek sygnałowych, które aktywując receptor czynią go czynnikiem transkrypcyjnym, aktywującym ekspresję genów docelowych po wiązaniu się receptora do specyficznej sekwencji DNA, XRE (ang. *xenobiotic response element*), znajdującej się często w promotorowym obszarze genów odpowiedzialnych za produkcję enzymów metabolizujących ksenobiotyki z rodziny cytochromów P450.

Receptor AhR, kodowany przez gen z superrodziny bHLH-PAS, noszący także nazwę „receptora dioksyn” czy „receptora węglowodorów aromatycznych” należy do najlepiej poznanych i równocześnie najstarszych ewolucyjnie białek obecnych już u wczesnych bezkręgowców (Hahn et al., 2009). U bezkręgowców, w przeciwieństwie do kręgowców, receptor ten nie wiąże dioksyn i związków o podobnej strukturze chemicznej. Może to wskazywać, że jego adaptacyjna rola jest ewolucyjną innowacją w stosunku do pierwotnej roli, jaką wydaje się odgrywał w rozwoju na przykład sensorycznych struktur, neuronów czy w utrzymaniu homeostazy organizmu (Hahn, 2002; Hahn et al., 2006). U ssaków gen AhR, kodujący receptor, ma kluczową rolę w rozwoju, reprodukcji i funkcji immunologicznej (Baba et al., 2005). Bierze on także udział w regulacji produkcji estradiolu w jajnikach poprzez regulację transkrypcji genu CYP19. Ekspresję genu CYP19 indukują ksenobiotyki, takie jak 7,2-dimetylobenzeno[a]antracen (DMBA) czy TCDD aktywując AhR, co z kolei prowadzi do nieplanowanej syntezy E2. Przyłączenie liganda (np. dioksyn lub WWA) do receptora AhR wymusza odłączenie zasocjowanych z nim białek opiekuńczych typu HSP90 (HSP90 chaperon) oraz białka fuzyjnego XAP2 (XAP2 fusin protein), blokujących sygnał lokalizacji jądrowej uniemożliwiający jego przeniesienie do jądra. Następnie zaktywowany receptor wiąże się z jądrowym białkiem translokującym, ARNT (ang. AHRNT – *nuclear translocator*) i wędruje do jądra. Kompleks AhR/ARNT staje się funkcjonalnym czynnikiem transkrypcyjnym, który rozpoznaje w DNA specyficzne motywy sekwencji XRE znajdujące się w wielu genach, na przykład w promotorowym regionie genów cytochromu P450, CYP1A1 i CYP1B1, kodujących enzymy hydroksylacji WWA, ale także w obrębie promotorowego regionu genu E2. Przyłączenie do tej specyficznej sekwencji uruchamia sygnał do rozpoczęcia transkrypcji tych genów, a także transkrypcji wielu innych genów zależnych od AhR. Aktywacja takiej transkrypcji może odbywać się zarówno poprzez aktywację promotora, jak i poprzez oddziaływania białko–białko czy białko–DNA. Oddziaływania te oparte są na współdziałaniu z białkami koaktywatorowymi, korepresorowymi; dużą rolę mogą w nich odgrywać także zmiany struktury DNA, takie jak na przykład metylacja. Regulacja aktywności AhR odbywa się poprzez jego degradację w proteosomach po wyekportowaniu go wraz z ligandem do cytoplazmy. Regulacja zachodzi również w wyniku przyłączenia represorowego białka AHRR (ang. AHR repressor), co dowodzi, że AHRR ogranicza aktywność AhR podczas nieobecności ksenobiotyków. W pewnych warunkach konstytutywnie aktywny AHR, hamując transkrypcję AHRR, może doprowadzić do niekontrolowanej aktywności AHR, co z kolei może zwiększyć ryzyko rozwoju nowotworów w wyniku zwiększenia stężenia toksycznych produktów pośrednich metabolizmu ksenobiotyków (Hahn et al., 2009).

Działanie estrogenu – podobnie jak działanie WWA – zależne jest od związania się z receptorami jądrowymi, kodowanymi przez niezależne geny ER $\alpha$  i ER $\beta$ ; tak uaktywnione receptory wiążą się do specyficznych sekwencji elementu odpowiedzi na estrogeny

(ERE, ang. *estrogen response element*) obecnych w genach docelowych, uruchamiając ich ekspresję, bądź wiążąc się do białek, takich jak AP-1 i SP-1. Zablokowanie tych czynników transkrypcyjnych skutkuje zahamowaniem szlaku sygnalizacyjnego estrogenu, co często wykorzystywane jest w terapii hormonozależnych nowotworów piersi. Zwykle jednak po krótkim czasie nowotwory stają się odporne na to blokujące działanie leków. Mechanizm tej oporności jest dość złożony, ale jednym z czynników może być epigenetyczne wyciszanie genów (Russo & Russo, 2004).

Związki zanieczyszczające środowisko zwykle działają jak agoniści receptora AhR, wykazując często antyestrogenne działanie, hamując ekspresję genów ER-zależnych. Najczęściej skutkuje to wzrostem metabolizmu E2. Mogą one także wykazywać działanie estrogenopodobne. Wtedy zaktywowany receptor wchodzi w interakcję z niezwiązanym ER $\alpha$  (Ohtake et al., 2003). Ich obecność jest najbardziej niebezpieczna w okresie prenatalnym i wczesnym postnatalnym, ponieważ związki te indukują cytochrom P 4501A1 (CYP1A1), uważany za biomarker zaburzeń rozwojowych. Metabolity, w których powstawaniu pośredniczą te cytochromy nie tylko są związkami bardzo reaktywnymi i mogą indukować uszkodzenia w DNA, ale też – tworząc kompleks z AhR – prowadzić do zakłóceń w gospodarce estrogenowej. Przykładem ich szkodliwego działania w tym okresie życia są efekty do jakich doprowadziło masowe spożycie skażonego dioksynami i PCB ryżu na Tajwanie. W łożysku kobiet obserwowano 100-krotny wzrost aktywności CYP1A1, skrócenie czasu ciąży i zmniejszenie wagi urodzeniowej noworodków (Boden et al., 1995; Huel et al., 1992; Manchester & Jacoby, 1981; Pereg et al., 2001).

W warunkach laboratoryjnych pokazano także, że ekspozycja szczurów na TCDD powoduje spadek stężenia estrogenu u ciężarnych, natomiast jego wzrost w pierwszym pokoleniu płodów samic prowadzi do bezpłodności. Sądzi się, że wskutek łączenia ksenobiotyku z AhR dochodzi do zmniejszenia liczby receptorów estrogenowych ER u płodów i kompensacyjnego wzrostu produkcji E2 spowodowanego zaburzeniami w układzie regulującym oś podwzgórze–przysadka–gonady w okresie prenatalnym, podczas różnicowania układu rozrodczego.

Poziom ekspresji genów CYP1A1 i CYP1B1, niezależnie od zaktywowanego AHR może również regulować E2, gdyż w obrębie promotora tych genów, oprócz XRE, geny te mają także element odpowiedzi na estrogeny ERE (ang. *estrogen response element*). E2, ta najbardziej biologicznie aktywna forma estrogenu, staje się także substratem dla enzymów I fazy metabolizmu kodowanych przez geny CYP1A1 i CYP1B1. Utlenienie E2 prowadzi do powstania aktywnych 2 i 4-hydroksykatecholi. W kolejnych reakcjach te hydroksylowe pochodne mogą być przekształcane do reaktywnych chinonów i semichinonów, a reakcja ta katalizowana jest głównie przez CYP1B1. Ich wzajemna interakcja prowadzi także do powstania reaktywnych form tlenu. Nie tylko E2, ale i pośredni metabolit 4-hydroksykatecholesterogen jako ligand ER, inicjując zmiany profilu ekspresji



szeregu genów stymulujących proliferację komórek wpływa na ich różnicowanie (Russo et al., 2003; Russo et al., 2002).

Zarówno obecność reaktywnych metabolitów estrogenów, jak i ta współzależność metaboliczna – wynikająca z „rozmowy receptorów” – może prowadzić do uszkodzeń DNA poprzez tworzenie tak adduktów, jak i pęknięć nici DNA, przekraczających zdolność naprawczą komórek.

### „Rozmowa receptorów” AhR i ER, czyli łączenie się szlaków sygnałowych

Do interakcji między zaktywowanym receptorem, a receptorem, dla którego specyficzny ligand jest nieobecny może dojść przede wszystkim wtedy, gdy wewnątrzkomórkowe szlaki transdukcji sygnału nie są całkowicie niezależne. Rezultatem tej interakcji jest ekspresja genów docelowych dla receptora „bezligandowego”. Oznacza to także, że zahamowanie jednego z tych szlaków usuwane jest przez sygnały, które pochodzą z pokrewnych części szlaków należących do drugiego receptora. Zjawisko takiej komunikacji między receptorami obserwuje się w szlakach sygnałowych uaktywnianych za sprawą estrogenów i ksenobiotyków (Caruso et al., 1999; Matthews & Gustafsson, 2006). Nieobecność jednego z ligandów – na przykład E2 – nie musi oznaczać braku transkrypcji genów docelowych dla E2, może ona być uruchamiana także, w pewnych okolicznościach, obecnością ksenobiotyku. Jest to niezwykle istotne zważywszy, że są to geny odpowiedzialne za rozwój, przeżywalność, proliferację czy migrację komórek. Zaaktywowany AhR może także aktywować ERα pozatranskrypcyjnie, stymulując szereg kinaz białkowych, które fosforylując ten receptor uruchamiają jego estrogeny efekt, nawet w nieobecności E2. AhR, niezależnie od aktywacji transkrypcji genów odpowiedzialnych za metabolizm ksenobiotyków, ma także wpływ na żeński układ reprodukcyjny, głównie jajniki i oocyty. Świadczą o tym zaburzenia w owulacji, zmiany w reprodukcji, problemy z utrzymaniem ciąży, a także spadek kondycji miotu znokautowanych myszy, niezależnie od zmian, które obserwowane są w wątrobie, układzie immunologicznym, sercu i innych organach, których pozbawiono genu kodującego receptor AhR<sup>-/-</sup> (Hombach-Klonisch et al., 2005; Po-car et al., 2005; Ryan et al., 2007).

Wszystkie te obserwacje oraz fakt, że WWA, jako agonista AhR może wpływać na szlaki sygnalizacji ER, zmieniając transkrypcję ER-zależnych genów, a także, że ligand ten może działać jak antagonistą w zależności od obecności estrogenów, zintensyfikowały badania nad wzajemną interakcją między obydwojema receptorami. Ten typ interakcji nazwano „rozmową receptorów”. Jednym z pierwszych dowodów na taką wzajemną zależność było pokazanie, że długotrwała ekspozycja (2 lata) na TCDD szczurów Sprague Dawley spowodowało spadek liczby zachorowań na nowotwory gruczołu piersiowego tylko wśród samic (Kociba et al., 1978).

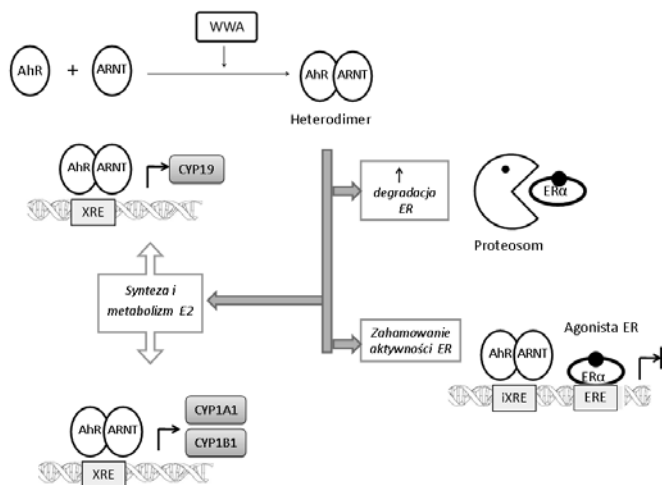
Fakt ten został potwierdzony przez spadek indukowanych DMBA guzów sutka w obecności TCDD (Holcomb & Safe, 1994). Do wyjaśnienia tych obserwacji doszło wiele lat później, kiedy pokazano, że aktywacja AhR przez TCDD wywołuje spadek ekspresji genów docelowych dla E2 (Safe & Wormke, 2003). W obecności E2, AhR aktywowany przez TCDD rekrutuje ER $\alpha$  do regulowanych przez AhR genów, CYP1A1 i CYP1B1 (Matthews et al., 2005). Ta rekrutacja związana jest z bezpośrednim oddziaływaniem typu białko/białko, między obydwoma receptorami (Ohtake, et al., 2003). TCDD indukuje także AhR-zależną degradację ER poprzez aktywację proteosomów. Sugeruje to, że AhR reguluje poziom białka ER, co w konsekwencji może prowadzić do zmienionej regulacji odpowiedzi estrogenowej (Matthews et al., 2005).

Mechanizm opisanych zjawisk nie został jeszcze całkowicie wyjaśniony chociaż prowadzone są badania nad związkami nietoksycznymi aktywującymi AhR, które mogłyby być zastosowane w chemioterapii nowotworów piersi. Jason Matthews i Jan-Ake Gustafsson (Matthews & Gustafsson, 2006) podsumowując dotychczasowe obserwacje prowadzone w wielu laboratoriach na świecie (Ohtake et al., 2003) (Beischlag & Pardev, 2005) zaproponowali kilka możliwych mechanizmów, które mogą być odpowiedzialne za „rozmowę receptorów” oraz zakłócenia w szlakach sygnalizacyjnych AhR i ER. Zgodnie z ich propozycją AhR hamuje aktywność ER:

- 1) bezpośrednio wskutek wiązania się powstałego kompleksu AhR/ARNT do inhibitorowego XRE (iXRE) obecnego w docelowych genach dla ER;
- 2) deaktywując wspólne dla obydwu receptorów koaktywatory (także ARNT);
- 3) indukując syntezę nieznanych inhibitorowych białek;
- 4) powodując wzrost proteosomowej degradacji ER;
- 5) zmieniając syntezę/metabolizm estrogenu poprzez wzrost ekspresji aromatazy, a także ekspresje cytochromu P450 1A1 i 1B1 (Ryc. 1).

Zjawisko wzajemnej interakcji komplikuje ostatnio odkryty fakt, że zmiany w AhR-zależnej transkrypcji genów są nie tylko ligandowo- i promotorowo-specyficzne, ale także zależą od podtypu ER (ER $\alpha$  i ER $\beta$ ), a ER $\beta$  ma działanie antagonistyczne na sygnalizację zależną od ER $\alpha$  (Wihlen et al., 2009). WWA może wiązać się z ER $\alpha$ , a powstający kompleks AhR/ER $\alpha$  indukuje transkrypcję genów zależnych od E2. W tym przypadku AhR pełni rolę koregulatora (Ohtake et al., 2003).

Wnioski z prezentowanych badań nie są jednak uniwersalne i wyniki zależą tak od typu środowiskowego liganda i jego antyestrogenowego czy proestrogenowego działania, od zastosowanej do badań linii komórkowej oraz od obecności niezwiązanego receptora estrogenowego.



Ryc. 1. Szlaki sygnalizacji „Rozmowa receptorów” między AhR i ER powoduje: 1) zahamowanie aktywności ER poprzez wiązanie heterodimeru AhR/ARNT do iXRE; 2) wzrost degradacji ER przez proteosomy; 3) zmiany w systemie ER dzięki aktywacji CYP aromatazy; 4) zmiany w metabolizmie przez wzrost ekspresji cytochromu P450 1A1 i 1B1 dzięki przyłączeniu heterodimeru AhR/ARNT do sekwencji XRE (zmodyfikowany rysunek z Matthews & Gustafsson, 2006)

Toksyczne skutki wywołane powstającymi produktami reakcji z udziałem enzymów indukowanych transkrypcją genów CYP1A1 i CYP1B1 można ograniczyć, bądź nawet im zapobiec, sprzęgając je z niskocząsteczkowymi związkami, takimi jak np. grupy siarczanowe czy na przykład metylowe. Reakcje te wymagają obecności aktywnych enzymów fazy II detoksykacji, z grupy transferaz na przykład katecholometylotransferazy (COMT). Enzym ten ma istotne znaczenie w utrzymaniu poziomu S-adenozylometioniny (SAM), będącej donorem grup metylowych niezbędnych do metylacji DNA przy udziale enzymów metylotransferaz DNA (DNMT). Natomiast metylacja DNA ma znaczenie w dziedziczeniu epigenetycznym, czyli pozagenowym, decydując o włączaniu, bądź wyłączaniu całych zespołów genów. Oznacza to, że aktywność tych enzymów, a także dostępność grup metylowych może decydować o ekspresji wielu zespołów genowych. Także aktywność CYP1A1 i CYP1B1 jest zależna od metylacji promotora kodujących je genów. Jeśli zaraz po urodzeniu szczurom podano PCB, to wystąpił nie tylko wzrost ekspresji i aktywności CYP1A1 i 1B1, ale także spadek aktywności COMT z równoczesnym spadkiem poziomu DNMT1 mRNA (Desaulniers et al., 2005). Można sądzić, że zmiany te będą przekładały się na spadek metylacji DNA, często obserwowany w różnych genach komórek rakowych.

Dotychczas zebrane rezultaty wskazują, że komunikacja między receptorami AhR i ER, niezależnie od odrębnej roli, jaką pełnią w fizjologii komórek, czyni je współzależnymi i współodpowiedzialnymi za fenotypowe efekty. Aktywacja AhR musi wpływać na aktywację ER, zmieniając metabolizm E2. Może to mieć szczególne znaczenie w metabolizmie katecholowych estrogenów, produktów powstających podczas usuwania E2, a których powstawanie jest zależne do aktywności genów CYP1A1 i CYP1B1, tych samych, w których promotorowym obszarze znajduje się XRE. Można zatem sądzić, że aktywacja AhR przez zanieczyszczenie środowiska, będzie podnosiła poziom potencjalnie kancerogennego katecholu, jakim jest 4-OH E2, zwiększając ryzyko tak inicjacji, jak i promocji nowotworów.

Niedawno zwrócono uwagę na aktywację AhR przez metabolity tamoksifenu, leku z grupy selektywnych modulatorów ER, szeroko stosowanego w terapii, ale także w prewencji nowotworów piersi. Pokazano, że jeden z jego metabolitów, 4-hydroksytamoksifen może indukować ekspresję genów docelowych dla AhR (DuSell et al., 2010).

## Zanieczyszczenia powietrza a zmiany w metylacji DNA

Jednym z niezwykle istotnych mechanizmów kontrolujących transkrypcję genów, na który wpływ ma zanieczyszczenie powietrza, a równocześnie modyfikującym sygnalizację ER jest poziom metylacji DNA w obrębie regionów promotorowych genów w dinukleotydowych sekwencjach CpG (Baccarelli & Bollati, 2009; Baccarelli et al., 2009). Metylacja DNA, zmieniając dostępność czynników transkrypcyjnych, koaktywatorów, ale także represorów do promotorów genów, czyni je niezdolnymi do transkrypcji, bądź ją aktywuje. Im wyższy stopień metylacji DNA w sekwencji promotora, tym słabsza ekspresja danego genu. Zmiany w metylacji DNA są znacznie częstsze od zmian mutacyjnych, a równocześnie profile metylacji są dziedziczone w kolejnych pokoleniach. Metylacja jest więc dodatkową, do tej wyznaczonej sekwencją nukleotydów, instrukcją genetyczną decydującą o prawidłowym lub patologicznym funkcjonowaniu komórek. Za te tzw. epigenetyczne zmiany odpowiedzialna jest zmiana w strukturze chromatyny, decydując o dostępności genów. Poza metylacją DNA, zmiany w strukturze chromatyny powoduje także modyfikacja białek histonowych nukleosomów, a także miRNA (Aguilera et al., 2010) Można się spodziewać, że metylacja na przykład w obszarze ERE zaburzy szlaki sygnałowe uruchamiane przez transkrypcję E2-zależnych genów, prowadząc do wyciszenia transkrypcji. Jeśli metylacja zajdzie w genach supresorowych, to może zwiększyć się ryzyko kancerogenezy (Leu et al., 2004). Równocześnie jednak odwracalność tego procesu wskazuje na nowe możliwości terapeutyczne, podobnie jak przywrócenie metylacji w promotorach onkogenów może zahamować wzrost nowotworowych komórek (Luo et al., 2010).

Spadek poziomu globalnej metylacji DNA po ekspozycji na emisję ulicznego zanieczyszczenia powietrza zawierającego węgiel, spaliny z diesli, Ar, Cd, a w szczególności WWA, znajdujące się w cząstkach PM, były przedmiotem wielu badań i to zarówno *in vitro*, jak i na modelach zwierzęcych (Bollati et al., 2007; Mass & Wang, 1997; Nohara et al., 2010). Także badania kohortowe (Baccarelli et al., 2009), pokazały gwałtowny spadek metylacji DNA mierzony bezpośrednio po ekspozycji na wysokie stężenia PM pochodzącego z samochodowego ruchu ulicznego w długich, zwykle mocno zmetylowanych rozproszonych elementach jądrowych (ang. *interspersed nucleotide element*), LINE-1. Poszukując mechanizmu odpowiedzialnego za wystąpienie tego zjawiska stwierdzono, że występuje dodatnia zależność pomiędzy ilością PM i stężeniem homocysteiny w osoczu badanej populacji (Park et al., 2008). Sugeruje to powstanie zaburzeń w metabolizmie jednowęglowych grup odgrywającym zasadniczą rolę w produkcji SAM. Stąd sugestia, że suplementacja kwasem foliowym, witaminą niezbędną do prawidłowego przebiegu metabolizmu grup metylowych, może być stosowana jako czynnik prewencyjny w środowisku o wysokim zanieczyszczeniu powietrza (Nawrot, 2009). Propozycja wydaje się tym bardziej zasadna, ponieważ zauważono, że dodatkowym czynnikiem ryzyka zawałów serca w środowisku o dużym zanieczyszczeniu powietrza są zarówno niedobory folianów, jak i polimorfizm genu MTHFR (reduktazy metylo-tetrahydrofolianowej), kodującego enzym biorący udział w metabolizmie folianów. Obydwa te czynniki, zarówno kwas foliowy, jak i aktywność MTHFR są odpowiedzialne za dostarczenie grup metylowych do produkcji SAM, który jest swoistym rezerwuarem grup metylowych do metylacji DNA. Zaburzenia w produkcji SAM mogą odzwierciedlić się w zaburzeniach w metylacji DNA (Baccarelli et al., 2008; Castro et al., 2003).

Metylacja DNA jest mechanizmem zarówno dziedziczenia cech rodzicielskich (piętnowaniem genów), jak i odpowiedzią komórek na zmiany środowiskowe stanowiąc swoistą adaptację, aktywując bądź wyciszając transkrypcję. Od momentu zapłodnienia aż do implantacji zarodka dochodzi do demetylacji większości genów, zwłaszcza pochodzących od ojca, z wyjątkiem tych odpowiedzialnych za genomowe piętno rodzicielskie i repetytywne sekwencje. Po implantacji zarodka rozpoczyna się metylacja *de novo*. W tym okresie środowisko wywiera znaczny wpływ na ostateczny profil metylacji DNA (Reik et al., 2001).

Na przykładzie genu H19, w hodowanych mysich embrionach pokazano, że niedobory aminokwasów powodują znaczny spadek w całkowitej metylacji DNA z równoczesną nieprawidłową ekspresją normalnie wyciszonych genów (Doherty et al., 2000). Tymczasem ekspozycja *in vitro* embrionów mysich na TCDD, a następnie ich implantacja do macicy myszy powodowała, że wzrastała aktywność metylotransferaz, enzymów odpowiedzialnych za wzrost metylacji genów H19 i IGF2, a także obserwowano spadek wzrostu płodu (Wu et al., 2004). Także zmiany metylacji receptora glukokortykoidowego

(GR) korelują ze wzrostem płodu i stanem zaawansowania ciąży (Filiberto et al., 2011). Autorzy sugerują, że metylacja DNA może być czynnikiem krytycznym w rozwoju łożyska, decydując tym samym o warunkach rozwoju płodu. Zmiany we wzroście płodu, związane ze zmianami w genach rodzicielskiego piętna genomowego (zwłaszcza IFG2) odpowiedzialnymi m.in. za wzrost płodu i energetyczną homeostazę, mogą wyjaśniać zwiększoną podatność na choroby metaboliczne, obserwowane w życiu dorosłym u tych, których masa urodzeniowa była niska (Smith et al., 2006). Badania dotyczące wpływu zanieczyszczeń powietrza na rozwój płodu, odzwierciedlającego się między innymi w niskiej masie urodzeniowej, obszernie opisano w rozdziale „Oddziaływanie zanieczyszczeń powietrza na kondycję płodu” (s. 213–226).

Takie „zaprogramowanie płodowe”, jako wyraz adaptacji do środowiska np. stanu odżywienia matek w czasie ciąży, przekładające się na masę urodzeniową noworodka, a następnie na wzrost ryzyka chorób krążeniowych po raz pierwszy dobrze udokumentował Barker (Barker, 1990; Barker et al., 1989; Barker et al., 1993). Pokazał on, że istnieje istotna zależność pomiędzy masą urodzeniową i innymi parametrami antropometrycznymi niemowląt z południowej Anglii (urodzonych około 1900 r.), a wzrostem ryzyka zachorowania na choroby krążeniowe w badanej populacji kilkadziesiąt lat później (Barker, 1991). Na podstawie tych epidemiologicznych danych spekulował on, że wskutek oddziaływań czynników środowiskowych w okresie ciąży musi dochodzić do „zaprogramowania” metabolizmu płodu i „pamięć” ta ma wpływ na rozwój późniejszych chorób. Wiedza na temat modulacji mechanizmów epigenetycznych jest ciągle niewystarczająca, aby zjawisko to jednoznacznie wyjaśnić. Nie ma jednak wątpliwości, że zaburzenia w metylacji DNA we wczesnym okresie płodowym mogą zmienić metabolizm płodu, a ta zmiana nie tylko zostanie zachowana przez całe życie, ale także może znaleźć swój wyraz w rozwoju chorób w wieku dorosłym, a nawet zostać przekazana w kolejnych pokoleniach. Można zatem uznać, że w okresie życia płodowego organizm nabywa zdolności adaptacyjnych do radzenia sobie ze zmianami, jakim będzie musiał sprostać po urodzeniu.

Zmiany w metylacji DNA mogą także być rezultatem zmian w aktywności metylotransferaz, na skutek oksydacyjnych uszkodzeń DNA (Fratelli et al., 2005). Uszkodzenia te zwykle spowodowane są wolnymi rodnikami tlenowymi (Donaldson et al., 2001) powstającymi w reakcjach oksydoredukcyjnych, zachodzących podczas metabolizmu wdychanych pyłów atmosferycznych, zawierających metale z powodu przenikania ich bezpośrednio z płuc do krwioobiegu (Brook et al., 2004). Taki wzrost stresu oksydacyjnego doprowadza zwykle do stanów zapalnych w organizmie. Także niektóre metale (np. kadm zawarty w pyłach PM) hamują metyltransferazy, wiążąc się prawdopodobnie z domeną genu tego enzymu (Takiguchi et al., 2003). Wpływ zanieczyszczeń powietrza na strukturę DNA dobrze ilustruje ilość powstających adduktów DNA, będących często stosowanym wskaźnikiem biologicznej aktywności zanieczyszczeń powietrza pyłami

(Sevastyanova et al., 2008) w zależności od okresu, w jakim przeprowadzane są badania. Ilość adduktów jest znacznie większa w zimie niż w lecie, kiedy w PM znajduje się nawet 10-krotnie większa zawartość WWA (Binkova et al., 2003). Podobnie, embriotoksyczność pyłów zebranych w okresie zimowym była istotnie statystycznie większa niż pyłów zebranych w okresie letnim.

Niezależnie od mechanizmu odpowiedzialnego za zmiany epigenetyczne należy uznać, że zmiany w metylacji DNA mogą być groźne dla zdrowia i życia człowieka oraz że wpływ na nie mają zanieczyszczenia środowiska (Baccarelli & Bollati, 2009).

## Podsumowanie

- Oddziaływanie zanieczyszczeń środowiska na organizm człowieka nie ogranicza się do skutków bezpośrednio widocznych, takich jak alergie, astma czy choroby dróg oddechowych. Ich działanie może modyfikować szereg szlaków sygnalizacyjnych, wpływając na ekspresję wybranych genów. Taka zmiana w transkrypcji wielu genów może – poprzez zaburzenie homeostazy organizmu – zapoczątkować procesy chorobowe, ale może także, uruchamiając procesy adaptacyjne, zadecydować o przeżyciu organizmu. Jeśli zmiana ma charakter epigenetyczny, może zostawić ślad w kolejnych pokoleniach.
- Współzależność pomiędzy aktywacją AhR wywołaną zanieczyszczeniami i aktywacją ER wywołaną E2 może wprowadzić zmiany w profilu genetycznym transkrypcji zależnych od nich genów. Zmiany takie, zwłaszcza jeśli zachodzą w okresie procesów rozwojowych, mogą wpływać na rozwój płodu czy podnosić ryzyko procesów nowotworowych.
- Zanieczyszczenia środowiska mogą także zmieniać dziedziczenie epigenetyczne poprzez wprowadzenie zaburzeń w metylacji DNA, a tym samym zmienić transkrypcję genów; taka modulacja w DNA w okresie płodowym może zadecydować o prawidłowej implantacji zarodka, a także zmienić jego podatność na rozwój chorób w dorosłym życiu.

## Literatura

1. Abbott, BD, Schmid, JE, Pitt, JA, Buckalew, AR, Wood, CR, Held, GA & Diliberto, J J. (1999). Adverse reproductive outcomes in the transgenic Ah receptor-deficient mouse. *Toxicol Appl Pharmacol*, 155(1), 62–70.
2. Aguilera, O, Fernandez, AF, Munoz, A & Fraga, MF. (2010). Epigenetics and environment: a complex relationship. *J Appl Physiol*, 109(1), 243–251.

3. Baba, T, Mimura, J, Nakamura, N, Harada, N, Yamamoto, M, Morohashi, K, et al. (2005). Intrinsic function of the aryl hydrocarbon (Dioxin) receptor as a key factor in female reproduction. *Molecular and Cellular Biology*, 25(22), 10040–10051.
4. Baccarelli, A & Bollati, V. (2009). Epigenetics and environmental chemicals. *Curr Opin Pediatr*, 21(2), 243–251.
5. Baccarelli, A, Cassano, PA, Litonjua, A, Park, SK, Suh, H, Sparrow, D, et al. (2008). Cardiac autonomic dysfunction – Effects from particulate air pollution and protection by dietary methyl nutrients and metabolic Polymorphisms. *Circulation*, 117(14), 1802–1809.
6. Baccarelli, A, Wright, RO, Bollati, V, Tarantini, L, Litonjua, AA, Suh, HH, et al. (2009). Rapid DNA methylation changes after exposure to traffic particles. *Am J Respir Crit Care Med*, 179(7), 572–578.
7. Barker, DJ. (1990). The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ*, 301(6761), 1111.
8. Barker, DJ. (1991). The intrauterine environment and adult cardiovascular disease. *Ciba Found Symp*, 156, 3–10; discussion 10–16.
9. Barker, DJ, Osmond, C, Golding, J, Kuh, D & Wadsworth, ME. (1989). Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ*, 298(6673), 564–567.
10. Barker, DJ, Osmond, C, Simmonds, SJ & Wield, GA. (1993). The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *BMJ*, 306(6875), 422–426.
11. Beischlag, TV & Perdew, GH. (2005). ER alpha–AHR–ARNT protein–protein interactions mediate estradiol–dependent transrepression of dioxin–inducible gene transcription. *Journal of Biological Chemistry*, 280(22), 21607–21611.
12. Beischlag TV., PG. (2005). ER–alpha–AHR–ARHT protein–protein interactions mediate estradiol–dependent transrepression of dioxin–inducible gene transcripton. *J Biol Chem*, 280, 21607–21611.
13. Binkova B., CM, Pastorkova A., Jelinek R., Benes I., Novak J., Sram RJ. (2003). Biological activities of organizc compounds adsorbed onto ambient air particles: comparison between the cities of Teplice and Prague during th esummer and winter season. *Mutat Res*, 9, 43–59.
14. Boden, AG, Bush, PG, Burke, MD, Abramovich, DR, Aggett, P, Mayhew, TM, et al. (1995). Human placental cytochrome P450 and quinone reductase enzyme induction in relation to maternal smoking. *Reprod Fertil Dev*, 7(6), 1521–1524.
15. Bollati, V, Baccarelli, A, Hou, L, Bonzini, M, Fustinoni, S, Cavallo, D, et al. (2007). Changes in DNA methylation patterns in subjects exposed to low–dose benzene. *Cancer Res*, 67(3), 876–880.
16. Brook RD., FB, Cascio W., Hong Y., Howard G., Lipsett M., Luepker R., Mittleman M., et al. (2004). Air pollution and cariovascular disease: a statement for healthcare professionals from the expret panel on population and prevention science of the American Heart Association. *Circulation*, 109, 2655–2671.



17. Caruso, JA, Laird, DW & Batist, G. (1999). Role of HSP90 in mediating cross-talk between the estrogen receptor and the Ah receptor signal transduction pathways. *Biochem Pharmacol*, 58(9), 1395–1403.
18. Castro, R, Rivera, I, Struys, EA, Jansen, EEW, Ravasco, P, Camilo, ME, et al. (2003). Increased, homocysteine and S-adenosylhomocysteine concentrations and DNA hypomethylation in vascular disease. *Clinical Chemistry*, 49(8), 1292–1296.
19. Desaulniers, D, Xiao, GH, Leingartner, K, Chu, I, Musicki, B & Tsang, BK. (2005). Comparisons of brain, uterus, and liver mRNA expression for cytochrome p450s, DNA methyltransferase-1, and catechol-o-methyltransferase in prepubertal female Sprague-Dawley rats exposed to a mixture of aryl hydrocarbon receptor agonists. *Toxicol Sci*, 86(1), 175–184.
20. Doherty, AS, Mann, MR, Tremblay, KD, Bartolomei, MS & Schultz, RM. (2000). Differential effects of culture on imprinted H19 expression in the preimplantation mouse embryo. *Biol Reprod*, 62(6), 1526–1535.
21. Donaldson, K, Stone, V, Seaton, A & MacNee, W. (2001). Ambient particle inhalation and the cardiovascular system: Potential mechanisms. *Environmental Health Perspectives*, 109, 523–527.
22. DuSell, CD, Nelson, ER, Wittmann, BM, Fretz, JA, Kazmin, D, Thomas, RS, et al. (2010a). Regulation of Aryl Hydrocarbon Receptor Function by Selective Estrogen Receptor Modulators. *Molecular Endocrinology*, 24(1), 33–46.
23. DuSell, CD, Nelson, ER, Wittmann, BM, Fretz, JA, Kazmin, D, Thomas, RS, et al. (2010b). Regulation of aryl hydrocarbon receptor function by selective estrogen receptor modulators. *Mol Endocrinol*, 24(1), 33–46.
24. Filiberto, AC, Maccani, MA, Koestler, D, Wilhelm-Benartzi, C, Avissar-Whiting, M, Banister, CE, et al. (2011). Birthweight is associated with DNA promoter methylation of the glucocorticoid receptor in human placenta. *Epigenetics*, 6(5).
25. Fratelli, M, Goodwin, LO, Orom, UA, Lombardi, S, Tonelli, R, Mengozzi, M, et al. (2005). Gene expression profiling reveals a signaling role of glutathione in redox regulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(39), 13998–14003.
26. Gerber, LM, Williams, GC & Gray, SJ. (1999). The nutrient-toxin dosage continuum in human evolution and modern health. *Quarterly Review of Biology*, 74(3), 273–289.
27. Gluckman, PD, Hanson, MA & Beedle, AS. (2007). Early life events and their consequences for later disease: A life history and evolutionary perspective. *American Journal of Human Biology*, 19(1), 1–19.
28. Hahn, ME. (2002). Aryl hydrocarbon receptors: diversity and evolution. *Chem Biol Interact*, 141(1–2), 131–160.

29. Hahn, ME, Allan, LL & Sherr, DH. (2009). Regulation of constitutive and inducible AHR signaling: complex interactions involving the AHR repressor. *Biochem Pharmacol*, 77(4), 485–497.
30. Hahn, ME, Karchner, SI, Evans, BR, Franks, DG, Merson, RR & Lapersitis, JM. (2006). Unexpected diversity of aryl hydrocarbon receptors in non-mammalian vertebrates: insights from comparative genomics. *J Exp Zool A Comp Exp Biol*, 305(9), 693–706.
31. Holcomb, M & Safe, S. (1994). Inhibition of 7,12-Dimethylbenzanthracene-Induced Rat Mammary-Tumor Growth by 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-P-Dioxin. *Cancer Letters*, 82(1), 43–47.
32. Hombach-Klonisch, S, Pocar, P, Kietz, S & Klonisch, T. (2005). Molecular actions of polyhalogenated arylhydrocarbons (PAHs) in female reproduction. *Curr Med Chem*, 12(5), 599–616.
33. Huel, G, Girard, F, Nessmann, C, Godin, J, Blot, P, Breart, G, et al. (1992). Placental Aryl-Hydrocarbon Hydroxylase-Activity and Placental Calcifications. *Toxicology*, 71(3), 257–266.
34. Kociba RJ., KD, Beger JE., Carreon RM., Wade CE., Dittenber DA., KalninsRP., Frauson LE., Park CL., Barnard SD., Hummel RA., Humiston CG. (1978). Results of a 2-year chronic toxicity and oncogenicity study of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in rats. *Toxicol Appl. Pharmacol*, 46, 279–303.
35. Leu, YW, Yan, PS, Fan, M, Jin, VX, Liu, JC, Curran, EM, et al. (2004a). Loss of estrogen receptor signaling triggers epigenetic silencing of downstream targets in breast cancer. *Cancer Res*, 64(22), 8184–8192.
36. Luo, J, Li, YN, Wang, F, Zhang, WM & Geng, X. (2010). S-adenosylmethionine inhibits the growth of cancer cells by reversing the hypomethylation status of c-myc and H-ras in human gastric cancer and colon cancer. *Int J Biol Sci*, 6(7), 784–795.
37. Manchester, DK & Jacoby, EH. (1981). Sensitivity of human placental monooxygenase activity to maternal smoking. *Clin Pharmacol Ther*, 30(5), 687–692.
38. Mass, MJ & Wang, L. (1997). Arsenic alters cytosine methylation patterns of the promoter of the tumor suppressor gene p53 in human lung cells: a model for a mechanism of carcinogenesis. *Mutat Res*, 386(3), 263–277.
39. Matthews, J & Gustafsson, JA. (2006). Estrogen receptor and aryl hydrocarbon receptor signaling pathways. *Nucl Recept Signal*, 4, e016.
40. Matthews, J, Wihlen, B, Thomsen, J & Gustafsson, JA. (2005). Aryl hydrocarbon receptor-mediated transcription: Ligand-dependent recruitment of estrogen receptor alpha to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-responsive promoters. *Molecular and Cellular Biology*, 25(13), 5317–5328.
41. Mayhew, TM. (2009). A stereological perspective on placental morphology in normal and complicated pregnancies. *J Anat*, 215(1), 77–90.

42. Nawrot TS., AI. (2009). The detrimental health effect of traffic-related air pollution. *Am J Res Crit Care Med*, 179, 523–527.
43. Nohara, K, Baba, T, Murai, H, Kobayashi, Y, Suzuki, T, Tateishi, Y, et al. (2010). Global DNA methylation in the mouse liver is affected by methyl deficiency and arsenic in a sex-dependent manner. *Arch Toxicol*.
44. Ohtake, F, Takeyama, K, Matsumoto, T, Kitagawa, H, Yamamoto, Y, Nohara, K, et al. (2003). Modulation of oestrogen receptor signalling by association with the activated dioxin receptor. *Nature*, 423(6939), 545–550.
45. Park SK., ONM, Vokonas PS., Sparrow D., Spiro A A III, Tucker KL., Suh H., Hu H., Schwartz J. (2008). Traffic-related particles are associated with elevated homocysteine: the VA normative aging study. *Am.J Respir Crit Care Med*, 178, 283–289.
46. Pereg, D, Tampal, N, Espandiari, P & Robertson, LW. (2001). Distribution and macromolecular binding of benzo[a]pyrene and two polychlorinated biphenyl congeners in female mice. *Chem Biol Interact*, 137(3), 243–258.
47. Pocar, P, Fischer, B, Klönisch, T & Hombach-Klönisch, S. (2005). Molecular interactions of the aryl hydrocarbon receptor and its biological and toxicological relevance for reproduction. *Reproduction*, 129(4), 379–389.
48. Reik W, Dean W, Walter J. Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science*. 2001 Aug 10;293(5532), 1089–93.
49. Russo, J, Hasan Lareef, M, Balogh, G, Guo, S & Russo, IH. (2003). Estrogen and its metabolites are carcinogenic agents in human breast epithelial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 87(1), 1–25.
50. Russo, J, Lareef, MH, Tahin, Q, Hu, YF, Slater, C, Ao, X, et al. (2002). 17Beta-estradiol is carcinogenic in human breast epithelial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 80(2), 149–162.
51. Russo, J & Russo, IH. (2004). Genotoxicity of steroidal estrogens. *Trends Endocrinol Metab*, 15(5), 211–214.
52. Ryan, EP, Holz, JD, Mulcahey, M, Sheu, TJ, Gasiewicz, TA & Puzas, JE. (2007). Environmental toxicants may modulate osteoblast differentiation by a mechanism involving the aryl hydrocarbon receptor. *J Bone Miner Res*, 22(10), 1571–1580.
53. Safe, S & Wormke, M. (2003). Inhibitory aryl hydrocarbon receptor-estrogen receptor a cross-talk and mechanisms of action. *Chemical Research in Toxicology*, 16(7), 807–816.
54. Sevastyanova, O, Novakova, Z, Hanzalova, K, Binkova, B, Sram, RJ & Topinka, J. (2008). Temporal variation in the genotoxic potential of urban air particulate matter. *Mutation Research-Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 649(1–2), 179–186.
55. Smith, FM, Garfield, AS & Ward, A. (2006). Regulation of growth and metabolism by imprinted genes. *Cytogenet Genome Res*, 113(1–4), 279–291.

56. Takiguchi, M, Achanzar, WE, Qu, W, Li, GY & Waalkes, MP. (2003). Effects of cadmium on DNA-(Cytosine-5) methyltransferase activity and DNA methylation status during cadmium-induced cellular transformation. *Experimental Cell Research*, 286(2), 355–365.
57. Veras, MM, Damaceno-Rodrigues, NR, Caldini, EG, Maciel Ribeiro, AA, Mayhew, TM, Saldiva, PH, et al. (2008). Particulate urban air pollution affects the functional morphology of mouse placenta. *Biol Reprod*, 79(3), 578–584.
58. Wihlen, B, Ahmed, S, Inzunza, J & Matthews, J. (2009). Estrogen Receptor Subtype- and Promoter-Specific Modulation of Aryl Hydrocarbon Receptor-Dependent Transcription. *Molecular Cancer Research*, 7(6), 977–986.
59. Wu, Q, Ohsako, S, Ishimura, R, Suzuki, JS & Tohyama, C. (2004). Exposure of mouse preimplantation embryos to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) alters the methylation status of imprinted genes H19 and Igf2. *Biol Reprod*, 70(6), 1790–1797.

# *Profilaktyka i leczenie najczęstszych hormonozależnych nowotworów złośliwych u kobiet*

**Kazimierz Karolewski<sup>1\*</sup>**

## **Streszczenie**

Rak gruczołu piersiowego i najczęstsze nowotwory narządów płciowych u kobiet stanowią poważny problem medyczny i społeczny w Polsce. Niekorzystny skład kliniczny chorych na te nowotwory jest powodem złych wyników leczenia. Skutkiem tego społeczeństwo ponosi olbrzymie koszty leczenia chorych zaawansowanych. W rozdziale przedstawiono podstawowe wiadomości na temat czynników ryzyka, ze szczególnym uwzględnieniem roli hormonów, rozpoznawania, leczenia i profilaktyki omawianej grupy nowotworów. W posumowaniu postawiono postulaty, których realizacja być może stawi Polskę pośród krajów, w których wczesne wykrywanie nowotworów jest kluczowym ogniwem poprawy sytuacji epidemiologicznej w onkologii.

*Słowa kluczowe: rak szyjki macicy, rak błony śluzowej macicy, rak jajnika, rak gruczołu piersiowego, hormony, leczenie, profilaktyka*

## *Prevention and treatment of hormone-dependent cancers common in women*

### **Abstract**

Breast cancer and most common gynaecological tumors constitute serious medical and social problems. Advanced clinical stages of these cases are the reason for poor treatment outcomes and results in huge costs of health care. This chapter presents basics of the role of prognostic factors in this group of tumors, focused on great weight of steroid hormones, diagnostics, prophylaxis and treatment. Some suggestions for the Polish healthcare system have been proposed by the author in order to join countries which put pressure on early detection of cancer.

*Key words: hormones, breast carcinoma, cervical carcinoma, endometrial carcinoma, ovarian carcinoma, therapy, prophylaxis*

---

\* 1 – Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie.

## Wprowadzenie

Niekontrolowany podział własnych, ale zmienionych morfologicznie i czynnościowo komórek prowadzi do rozwoju nowotworu.

Istnieje kilka teorii powstawania tej patologii [11]. Teoria standardowa jako główną przyczynę zakłada mutacje w protoonkogenach i genach supresorowych. Ich produkty białkowe pełnią kluczową rolę w rozwoju i różnicowaniu się komórek oraz przekazywaniu sygnałów zewnątrzkomórkowych do cytoplazmy i z cytoplazmy do jądra komórkowego. Jest prawdopodobne, że nowotworzenie wiąże się również z mutacjami genów, których produkty białkowe biorą udział w naprawie i syntezie DNA (zmodyfikowana teoria standardowa). W efekcie obserwuje się w kolejnych podziałach komórkowych wzrost nieusuniętych mutacji. Zaburzenie funkcji tzw. genów głównych, najistotniejszych dla procesów podziałowych komórek leży u podłoża teorii alternatywnej (wczesnej niestabilności) powstawania nowotworów. Zalicza się do nich m.in. mutacje genów kontrolujących powstawanie i funkcje centrosomów. Mutacje tych genów lub wpływy epigenetyczne skutkują zmianami ilościowymi i strukturalnymi chromosomów, które przekładają się na jakość genotypu w komórce. Żadna z tych teorii w sposób jednoznaczny nie wyjaśnia powstawania nowotworów. Powodem jest złożoność tego procesu; na pojedynczą mutację nakładają się takie czynniki jak: akumulacje mutacji, predyspozycje genetyczne, gospodarka hormonalna, wydolność układu odpornościowego, wpływ czynników zewnętrznych, między innymi środowiskowych.

Nowotwory złośliwe zasadniczo różnią się od łagodnych. Pierwsze charakteryzują się zdolnością naciekania otaczających tkanek, tworzenia przerzutów, nawrotów loko regionalnych. Te, które nie zostały poddane leczeniu prawie zawsze są przyczyną śmierci żywiciela. Te cechy wyjątkowo rzadko charakteryzują nowotwory łagodne.

Rozwój nowotworów złośliwych (kancerogeneza) jest procesem złożonym z kilku etapów. Inicjacja to pierwsza, nieodwracalna, zmiana w genomie komórkowym. W okresie promocji obserwuje się klonalny rozrost zmienionych komórek, tworzących heterogenną populację. Poprzez wytworzenie dodatkowych mechanizmów protekcyjnych obserwuje się rosnącą dominację tkanki nowotworowej nad strukturą macierzystą. Ostatnim etapem jest progresja. Część zmienionych nowotworowo komórek uzyskuje zdolność do wnikania do naczyń krwionośnych i/lub limfatycznych, migrowania do odległych narządów, kotwiczenia się, namnażania, w efekcie tworzenia przerzutów.

Do najczęstszych nowotworów złośliwych należą:

1. Raki (*carcinomas*) – wywodzące się z komórek tkanek nabłonkowych (np. piersi, szyjki macicy, błony śluzowej macicy, jajnika).
2. Mięsaki (*sarkomas*) – z komórek m.in. mezenchymalnych, kości, mięśni, tkanek podporowych (np. *sarkoma stromale*, *osteosarcoma*, *fibrosarcoma*).

3. Chłoniaki (*lymphomas*) – z komórek układu odpornościowego.
4. Białaczki (*leukemia*) – z komórek szpiku kostnego, ujawniających się w krwi obwodowej.

Czynniki indukujące powstawanie nowotworów (kancerogeny) mogą wpływać na jedną fazę kancerogenezy (kancerogeny niekompletne) lub uczestniczyć we wszystkich jej etapach (kancerogeny kompletne) i zaliczane są do jednej z trzech głównych grup: chemicznych, fizycznych i biologicznych [11]. Szczegółowo zostaną one omówione w dalszej części rozdziału.

Czym zajmuje się onkologia?

Podstawowym zadaniem onkologii jest zapewnienie właściwej diagnostyki, leczenia radykalnego lub paliatywnego oraz okresowej kontroli chorych na nowotwory złośliwe. Ważnym działem jest również profilaktyka [6]. Działania prozdrowotne zmierzające do zmniejszenia zachorowalności to profilaktyka pierwotna.

Profilaktyka wtórna w onkologii (*skryning*) polega na zastosowaniu testu w dużych populacjach w celu wczesnego wykrycia nowotworu. Test powinien cechować się prostotą, powtarzalnością, akceptacją społeczną, niską ceną, a przede wszystkim skutecznością. Aktualnie w Unii Europejskiej uzyskały powszechną akceptację jedynie trzy badania skryningowe, mające służyć wczesnemu wykryciu raka piersi (mammografia), jelita grubego (badanie na obecność krwi utajonej) oraz raka szyjki macicy (cytologia). Badania są wykonywane w ściśle określonych interwałach czasowych oraz w wybranych grupach wiekowych.

## Diagnostyka i terapia onkologiczna – terminologia

Terminologia diagnostyki i terapii onkologicznej charakteryzuje się – podobnie, jak w każdej dziedzinie medycznej – specyficznym językiem. Wydaje się więc uzasadnione wyjaśnienie podstawowych słów kluczowych:

- zachorowalność – liczba nowych zachorowań w danym roku kalendarzowym na 100 000 osób badanej populacji,
- umieralność – liczba zgonów w danym roku kalendarzowym na 100 000 osób badanej populacji,
- leczenie radykalne – w założeniu wyleczenie chorego,
- leczenie paliatywne – poprawa jakości życia, spowolnienie rozwoju choroby,
- leczenie objawowe – zapewnienie jakości życia chorego onkologicznie nieuleczalnego, m.in. zapobieganie dolegliwościom bólowym, krwawieniom, zaburzeniom oddychania,
- klasyfikacja kliniczna – ocena wielkości i lokalizacji guza T (*tumor*), stanu regionalnych węzłów chłonnych N (*nodus*), obecności przerzutów M (*metastases*),

- napromienianie – leczenie promieniami jonizującymi = teleradioterapia (napromienianie z określonej odległości) i/lub brachyterapia (napromienianie w bezpośrednim kontakcie z tkanką nowotworową),
- leczenie systemowe – chemioterapia, hormonoterapia, leczenie celowane,
- terapia holistyczna = medycyna praktyczna w szerokim tego słowa znaczeniu + psychologia. Postępowanie obejmujące opieką zarówno chorego, i jego rodzinę, oddziałujące również na środowisko, w którym chory egzystuje.

## Hormony jako czynniki ryzyka nowotworzenia

Zdolność hormonów peptydowych do stymulacji proliferacji komórkowej może być przyczyną powtarzających się błędów genetycznych. Opinie, czy są one czynnikami promocyjnymi, czy też jedynie przyspieszają kancerogenezę nie są jednoznaczne. Oddziaływanie hormonów steroidowych odbywa się w pierwszym etapie poprzez połączenie z odpowiednimi receptorami, które należą do rodziny czynników transkrypcyjnych, aktywowanych przez ligandy błony komórkowej. Należą do nich między innymi receptory estrogenowe (ER) i progesteronowe (PR) [8].

Kolejne procesy prowadzą do połączenia kompleksu steroid–receptor z tzw. receptorem jądrowym. W jądrze komórkowym kompleks hormon–receptor zostaje przyłączony do specyficznej sekwencji DNA. Końcowym rezultatem jest transkrypcyjna aktywacja lub zablokowanie niektórych genów. Dotychczas nie odkryto steroidowrażliwego genu odpowiedzialnego za proliferację, ale dowody wskazują na efekt pośredni poprzez sekrecję auto- i parakrynowych czynników wzrostu, takich jak: insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF<sub>1</sub>) oraz transformujące czynniki wzrostu nowotworów (TGF<sub>α</sub>, TGF<sub>β</sub>) [11].

W procesie kancerogenezy mogą mieć udział zarówno hormony endogenne, jak i egzogenne. W odniesieniu do omawianych nowotworów najistotniejszą rolę w nowotworzeniu spełniają estrogeny. Rozważając rolę hormonów w etiopatogenezie raka należy również wziąć pod uwagę: wiek rozpoczęcia ich stosowania, czas wystąpienia pierwszej miesiączki, ciążę i menopauzę, czas stosowania hormonoterapii, dawki i skład preparatów oraz inne czynniki uznane jako predysponujące, np. nadwaga [5].

Zostało dowiedzione, że wraz z otyłością (BMI powyżej >25) wiąże się statystycznie znamienny wzrost ryzyka zachorowania na raka trzonu macicy i jajnika. U otyłych kobiet zarówno przed- i pomenopauzalnych obserwuje się wzrost poziomu androgenów. Skutkiem tego istotnie obniża się poziom białek produkowanych w wątrobie wiążących hormony płciowe (ang. SHBG), w efekcie wzrasta bioaktywność estrogenów [14]. Zwraca się również uwagę na inne mechanizmy niekorzystnego wzrostu endogennych estrogenów:



- zaburzenie hamującego wpływu estrogenów na poziom FSH, stymulatora ich produkcji w jajnikach oraz aktywności aromatazy,
- podawanie kobietom w ciąży dietylostilbestrolu (nowotworzenie wewnątrzmaciczne).

## Rak piersi

Rak piersi i najczęstsze nowotwory złośliwe narządów płciowych kobiety stanowią poważny problem medyczny i społeczny w Polsce [19]. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2008 roku w sumie na wymienione nowotwory zachorowało ponad 24 000 i zmarło z ich powodu blisko 9500 kobiet. Dane europejskie (EURO-CARE-4) jednoznacznie wykazują, że 5-letnie przeżycia tych chorych we wszystkich stopniach zaawansowania (I–IV) w Polsce są znacząco gorsze w porównaniu z takimi krajami jak Dania, Holandia, Niemcy czy kraje skandynawskie [2]. Wydaje się więc uzasadnione podjęcie próby odpowiedzi na pytanie, jakie są tego stanu przyczyny.

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet w większości krajów świata. W 2008 roku zanotowano 13 385 zachorowań i 5112 zgonów wśród Polek [19]. W przeciwieństwie do danych statystycznych z wysoko rozwiniętych krajów Europy, w Polsce zaledwie 10% raków piersi rozpoznawanych jest w I stopniu zaawansowania klinicznego. Ten niekorzystny skład kliniczny leczonych chorych zasadniczo wpływa na złe wyniki leczenia ogółem.

### Czynniki ryzyka

Do najważniejszych czynników ryzyka zachorowania na ten nowotwór należą:

- wiek,
- wczesna menarche (pierwsza miesiączka),
- późna menopauza (ostatnia miesiączka),
- późna pierwsza ciąża,
- łagodne zmiany rozrostowe,
- liczne zachorowania w rodzinie,
- promieniowanie jonizujące,
- „gęste” piersi,
- alkohol,
- hormonalna terapia zastępcza (HTZ),
- antykoncepcja hormonalna.

Stosowanie HRT, szczególnie ciągłej, powyżej 5 lat wiąże się z wzrostem zachorowalności na raka piersi (o 2 zachorowania na 1000 stosujących w porównaniu do grupy kontrolnej) [4]. Wyższe ryzyko zachorowania stwierdzono u kobiet stosujących zrównoważoną HRT vs. monoterapię estrogenami [18]. U kobiet aktualnie i/lub stosujących antykoncepcję przez 10 lat ryzyko względne (RR) zachorowania wynosi 1,24 [14].

Do czynników zmniejszających ryzyko zalicza się:

- nieregularne miesiączki,
- wczesne wycięcie jajników ze wskazań medycznych,
- karmienie piersią powyżej 6 miesięcy,
- aktywność fizyczną.

Najczęściej chorują kobiety w 6 i 7 dekadzie życia. Jakkolwiek ryzyko zachorowania po 55 roku życia jest 20-krotnie wyższe niż u kobiet młodych (<35 lat) zaleca się w każdym wieku konsultację specjalistyczną, jeżeli wystąpią niepokojące objawy wymienione poniżej:

- stwierdzenie nieistniejącej wcześniej różnicy w wielkości piersi,
- wciąganie brodawek, wypryski w jej/ich otoczeniu,
- wciąganie fragmentów skóry,
- zmiany skórne przypominające „skórkę pomarańczy”,
- wydzielina z brodawek,
- płaskie zaczerwienienie skóry,
- wyczuwalne stwardnienia, guzki,
- powiększone węzły chłonne w dole pachowym.

### Metody leczenia

Diagnostyka zmierzająca do wykluczenia lub potwierdzenia rozpoznania raka piersi opiera się na skrupulatnie zebranych wywiadzie z pacjentką, badaniu fizykalnym, palpacji gruczołu piersiowego i ocenie regionalnych węzłów chłonnych (pacha, okolica nadobojczykowa). Pomocne w ocenie podejrzanej zmiany są badania obrazowe, mammografia i USG. Podstawą rozpoznania każdego nowotworu złośliwego, tak więc i raka piersi jest wynik badania histopatologicznego. Materiał pozyskuje się poprzez wykonanie biopsji cienko- lub gruboigłowej, biopsji mammotomicznej lub pobranie wycinka.

W leczeniu chorych na raka piersi znajdują zastosowanie wszystkie metody onkologiczne, a więc chirurgia, napromienianie i leczenie systemowe. Wybór sposobu postępowania zależy m.in. od zaawansowania choroby, stopnia zróżnicowania raka, stanu ogólnego, stanu receptorów estrogenowych i progesteronowych. Jedynie w bardzo wczesnych stadiach raka piersi można wykonać oszczędzający zabieg operacyjny (tzw. kwadrantektomię) i pobranie tzw. „węzła wartownika” stanowiącego pierwszą stację splotu chłonki z okolicy guza. Ujemny wynik badania histologicznego tego węzła, wykonanego w trakcie operacji, upoważnia operatora do zaniechania wycięcia regionalnego układu limfatycznego. Jak zostało wspomniane, jedynie u 10% chorych w Polsce, u których rozpoznawany jest wczesny stopień zaawansowania raka piersi, można wdrożyć takie postępowanie. Pozostałe wymagają – jeżeli w ogóle jest to możliwe – znacznie rozleglejszych zabiegów chirurgicznych, zazwyczaj w różnych

konstelacjach kojarzonych z pozostałymi wymienionymi metodami leczenia onkologicznego. Krańcowo zaawansowane chore lub z przerwałą, postępującą chorobą – po wyczerpaniu możliwości leczenia radykalnego pozostają pod opieką paliatywną lub są leczone objawowo.

Przeżycia 5-letnie wyrażone w procentach stanowią statystyczną miarę skuteczności leczenia chorych na większość nowotworów. Decydującym czynnikiem wpływającym na ten parametr jest stopień zaawansowania klinicznego. W odniesieniu do raka gruczołu piersiowego przeżycia przedstawiają się odpowiednio: I° – 95%, II° – 50%, III° – 25%, IV° – 5% [19].

### **Profilaktyka**

Profilaktyka pierwotna raka piersi obejmuje działania zmierzające do eliminacji czynników ryzyka wystąpienia tej choroby, takie jak:

- aktywność fizyczna, utrzymywanie należytej wagi,
- karmienie piersią,
- unikanie alkoholu,
- spożywanie warzyw i owoców,
- ograniczenie wskazań do HTZ i antykoncepcji hormonalnej.

Profilaktyka wtórna służy wczesnemu wykrywaniu choroby. Zalecenia amerykańskie, nieco odbiegające od europejskich, przedstawiają się w zależności od wieku następująco:

- 20–35 lat samokontrola 1x w miesiącu,
- 36–39 lat jak wyżej + badanie piersi przez lekarz 1x w roku,
- 40–50 lat jak wyżej + mammografia co 2 lata,
- > 50 lat jak wyżej, ale mammografia 1x w roku.

### **Rak błony śluzowej macicy**

Rak błony śluzowej macicy (synonimy: rak endometrium, rak trzonu macicy) jest w krajach rozwiniętych najczęstszym nowotworem narządów płciowych kobiety. W 2008 roku w Polsce zarejestrowano 4196 nowych zachorowań na ten nowotwór [19]. W tym samym roku zmarły 752 chore. Jest to choroba kobiet starszych, jakkolwiek w ostatnich latach obserwuje się obniżenie średniego wieku zachorowania.

Do najczęściej wymienianych czynników, zwiększających ryzyko zachorowania należą:

- opóźniona menopauza >52 lat (2,4 x) [1,14],
- nadciśnienie,

- cukrzyca (3 do 10 x) [1,5],
- otyłość,
- wysoki status socjoekonomiczny, zamieszkiwanie w mieście,
- obciążony wywiad rodzinny,
- zespół policystycznych jajników i guzy wydzielające estrogeny [1, 14],
- długotrwała terapia estrogenami [1, 14, 17].

Powszechnie uważa się, że liczne ciążę i porody, późna pierwsza miesiączka, stosowanie antykoncepcji i zrównoważonej HRT w perimenopauzie mają działanie protekcyjne na błonę śluzową macicy w kontekście nowotworzenia [14].

Wystąpienie krwistych upławów, nieregularnych krwawień, rzadziej powiększenie obwodu brzucha to objawy, które – bez względu na wiek – powinny skłonić kobietę do wizyty u ginekologa.

Rozpoznanie opiera się na wnikliwym wywiadzie (nadciśnienie?, cukrzyca?, występowanie w rodzinie raków jajnika, piersi, trzonu macicy, jelita grubego?), ogólnym badaniu fizykalnym pacjentki (otyłość?) i badaniu ginekologicznym. Materiał do badania histopatologicznego uzyskuje się w trakcie frakcjonowanego wyłżeczowania kanału szyjki i jamy macicy lub biopsji celowanej w trakcie histeroskopii. Ogólnie polega ona na wprowadzeniu drogą pochwową urządzenia optycznego do macicy i pobranie wycinka z podejrzanego miejsca. Pomocnymi w określeniu stopnia zaawansowania choroby są m.in. badania obrazowe (RTG płuc, USG jamy brzusznej i przez pochwową terenu miednicy mniejszej) i laboratoryjne.

U większości chorych ostateczny stopień zaawansowania jest ustalony poprzez zastosowanie klasyfikacji chirurgiczno-patologicznej Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Położników, zmodyfikowanej w 2008 roku. Klasyfikację kliniczną stosuje się jedynie w odniesieniu do chorych niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego z przyczyn onkologicznych (znacznego stopnia zaawansowanie nowotworu) lub ogólnoustrojowych (np. ciężkie choroby internistyczne).

Leczeniem z wyboru chorych na raka błony śluzowej macicy jest zabieg operacyjny, polegający na wycięciu macicy z przydatkami, eksploracją narządów jamy brzusznej i pobraniem tzw. popłuczyn z jamy otrzewnowej. Mimo postępującego wzrostu zachorowań na omawiany nowotwór ogólna wyleczalność u tych chorych jest dobra. Wynika to z korzystnego składu klinicznego; w większości rozpoznany jest rak w I i II stopniu zaawansowania. Przeżycia 5-letnie kształtują się odpowiednio: I<sup>o</sup> – 86%, II<sup>o</sup> – 66%, III<sup>o</sup> – 44%, IV<sup>o</sup> – 16% [19].

Należy podkreślić, że na odsetek wyleczeń – oprócz stopnia zaawansowania – mają wpływ m.in. takie cechy, jak:

- typ choroby (hormonozależny=typ I, niehormonozależny=typ II),
- rodzaj histologiczny (*endometrioidalis*, *mesonephroidalis* i inne),
- stopień zróżnicowania (G1, G2, G3),

- głębokość naciekania mięśnia macicy,
- stan ogólny chorej.

Profilaktyka pierwotna raka trzonu macicy prawie nie różni się od zalecanej w odniesieniu do raka piersi. Utrzymanie wagi należyj, właściwa dieta, stosowanie terapii estrogenowej tylko w bezwzględnych wskazaniach, aktywność fizyczna – stanowią jej kluczowe elementy.

Do chwili obecnej nie opracowano profilaktyki wtórnej (skryningu) omawianego nowotworu. Podejmowane są próby łączenia okresowego badania ginekologicznego z przezpochwową ultrasonografią i oceną poziomu markera Ca 125. Zwraca się uwagę na – jeżeli istnieją ku temu przesłanki – wykonywanie badań genetycznych.

## Rak szyjki macicy

W Polsce notuje się rocznie blisko 3300 nowych zachorowań i około 1800 zgonów z powodu tego nowotworu. Rak szyjki macicy pod względem zachorowalności zajmuje drugie miejsce wśród nowotworów narządów płciowych kobiety [19].

Uznanymi czynnikami sprzyjającymi rozwojowi tej patologii są:

- wczesna wiekowo aktywność seksualna, duża liczba partnerów seksualnych [10],
- wielodzieciowość,
- czynniki infekcyjne (np. wirusy HPV 16 i 18, HSV-2, Cytomegalia, Chlamydia Trachomatis),
- palenie papierosów,
- niski status socjoekonomiczny,
- zamieszkanie na wsi,
- stosowanie antykoncepcji hormonalnej [10].

Ze względu na anatomiczne położenie szyjki macicy rak tego narządu dość wcześnie daje niepokojące objawy: upławy, krwista wydzielina, nieregularne krwawienia, krwawienia kontaktowe.

Schemat postępowania diagnostycznego, zmierzającego do potwierdzenia lub wykluczenia raka szyjki macicy jest następujący:

- wywiad,
- badanie ginekologiczne oburęczne przez pochwę i odbytnicę,
- cytologia, ewentualnie kolposkopia\*,
- wycinek do badania histopatologicznego, ewentualnie frakcjonowane wyłyżeczowanie kanału szyjki i jamy macicy,
- cystoskopia, rektoskopia.

---

\* Badanie polegające ogólnie mówiąc na ocenie szyjki tarczy szyjki macicy w powiększeniu i określenie podejrzanych miejsc niewidocznych okiem nieuzbrojonym.

## Terapia

Leczenie zależy od stopnia zaawansowania nowotworu, stanu ogólnego chorej, jak również doświadczeń poszczególnych ośrodków onkologicznych. Radykalne leczenie chirurgiczne stosowane jest jedynie u chorych niezaawansowanych. W stanach przednowotworowych i rozpoznanych wczesnych stanach inwazyjnych można rozważyć chirurgię oszczędzającą, polegającą na wycięciu jedynie fragmentu szyjki macicy. Chore na raka szyjki macicy w operacyjnych, wyższych stadiach zaawansowania wymagają zabiegów bardziej agresywnych.

Skład kliniczny chorych na raka szyjki macicy w Polsce jest niekorzystny. Przeważają chore w II<sup>o</sup> i III<sup>o</sup> zaawansowania. Te chore poddawane są radykalnemu leczeniu z wykorzystaniem promieniowania jonizującego. Określone wskazania medyczne uzasadniają wykorzystanie radioterapii jako leczenia uzupełniającego po przeprowadzonym zabiegu operacyjnym. Obecnie radykalna teleradioterapia stosowana w leczeniu chorych na raka szyjki macicy kojarzona jest z chemioterapią spełniającą tu rolę tzw. radiouczulacza, poprawiającą skuteczność napromieniania.

Według powszechnie uznanej opinii, rak szyjki macicy jest jedynym narządowym nowotworem złośliwym człowieka, którego bardzo wczesne wykrycie i właściwe leczenie skutkuje 100% wyleczeniem. Wyniki przeżyć 5-letnich w zależności od stopnia zaawansowania przedstawiają się następująco: I<sup>o</sup> – 75%, II<sup>o</sup> – 54%, III<sup>o</sup> – 30%, IV<sup>o</sup> – 8% [19].

Profilaktyka pierwotna raka szyjki macicy to: ograniczanie liczby partnerów seksualnych, szczepienia przeciw wirusom HPV 16 i 18, wczesna diagnostyka i leczenie infekcji dróg rodnych, ograniczenie wskazań do antykoncepcji hormonalnej.

Skryning raka szyjki macicy polega na badaniu cytologicznym rozmazów z tarczy części pochwowej, sklepień i kanału szyjki macicy w trakcie okresowej kontroli ginekologicznej. Mimo swojej prostoty badanie powinno być wykonywane przez doświadczonych skrinerów w celu zminimalizowania liczby wyników fałszywie ujemnych. Warto podkreślić, że wynik badania cytologicznego jest oceną onkologiczną. Pozostałe, zawarte w opisie informacje stanowią jedynie sugestie wykonanie innych badań (np. wirusologicznego, mikrobiologicznego), które są podstawą do wdrożenia właściwego postępowania terapeutycznego.

## Rak jajnika

Szacuje się, że w Polsce rocznie zachoruje na ten nowotwór blisko 3400 kobiet i umrze z jego powodu ponad 2400 [19]. Rak jajnika najczęściej występuje pomiędzy 40 a 70 rokiem życia. Około 80% rozpoznań ma miejsce w zaawansowanych stadiach choroby.

Poniżej przedstawiono najczęstsze czynniki, mogące mieć związek z rozwojem raka jajnika [9]:

- wiek,
- wczesna menarche,
- późna menopauza,
- nierództwo,
- dobre warunki socjoekonomiczne,
- dieta uboga w warzywa i owoce,
- wywiad rodzinny,
- zakażenie wirusem świnki.

Większość naukowców skłania się do protekcyjnego wpływu HRT i antykoncepcji w odniesieniu do raka jajnika.

Zmniejszenie ryzyka warunkują następujące czynniki:

- stosowanie antykoncepcji hormonalnej i/lub HTZ (?) [13,15,16],
- długoletnie stosowanie aspiryny (np. w chorobie gośćcowej).

Kontrolowane badania kliniczne wykazały 30–60% spadek ryzyka zachorowania u kobiet stosujących antykoncepcję w porównaniu z grupą kontrolną [16]. Kancerogeny wpływ HRT na rozwój raka jajnika jest nadal dyskusyjny. Część badaczy skłania się do wniosku, że hormonalna terapia zastępcza może stymulować wzrost wcześniej nierozpoznanego nowotworu, rzadziej jest czynnikiem promocyjnym [3].

We wczesnej fazie rozwoju rak jajnika przebiega bezobjawowo. Istnieją jednak zmiany w obrębie miednicy mniejszej przedstawione poniżej, które w trakcie badania ginekologicznego, uzupełnionej diagnostyką ultrasonograficzną, nasuwają podejrzenie rozwoju raka jajnika:

1. powiększony jajnik,
2. mała ruchomość guza lub guz nieruchomy,
3. twarde guzki w zatoce Douglasa (przestrzeń do tyłu od macicy),
4. mała bolesność badanego guza,
5. powiększenie guza w krótkim czasie obserwacji,
6. guz o wymiarze powyżej 10 cm,
7. obustronne występowanie z mian guzowatych w jajnikach.

Ostateczne rozpoznanie choroby najczęściej ma miejsce w trakcie zabiegu chirurgicznego poprzez tzw. histopatologiczne badanie śródoperacyjne.

Śródoperacyjne rozpoznanie raka jajnika jest wskazaniem do wykonania wszelkich procedur chirurgicznych, zgodnie z obowiązującym protokołem. Leczenie operacyjne ze względu na zaawansowanie raka jajnika nie zawsze jest radykalne. Ponadto raka jajnika powszechnie nazywa się „a priori chorobą całej jamy otrzewnowej”. Z tych względów u większości chorych uzupełniające leczenie systemowe (chemioterapia) jest postępowaniem z wyboru. Dotyczy to około 80% pacjentek.

Rokowanie u chorych na ten nowotwór jest złe ze względu na znikomy odsetek chorych niezaawansowanych. W poszczególnych stopniach zaawansowania przedstawia się następująco: I<sup>o</sup> – 90% przeżyć 5-letnich, II<sup>o</sup> – 70–80%, III<sup>o</sup> – 15–20%, IV<sup>o</sup> – poniżej 5% [19].

Profilaktyka pierwotna raka jajnika ma ograniczone znaczenie.

Do chwili obecnej nie opracowano skryningu raka jajnika. Podejmowane są próby łączenia regularnych badań ginekologicznych z oceną ultrasonograficzną narządów miednicy mniejszej i badaniem poziomu markera Ca 125. Zaleca się również ustalenie grup wysokiego ryzyka zachorowania związanego z rodzinnym występowaniem tego nowotworu, raka piersi lub raka jelita grubego.

## Podsumowanie

Postęp w zakresie metod diagnostycznych nowych technologii, służących leczeniu chorych onkologicznych nie przełożył się na poprawę sytuacji epidemiologicznej w Polsce w odniesieniu do kobiet chorych na raka piersi i najczęstsze nowotwory złośliwe narządów płciowych. Wydaje się, że jedynym sposobem poprawy w tym przedmiocie jest radykalna zmiana systemu egzekwowania obowiązku realizowania założeń projektów skryningowych raka piersi i szyjki macicy, wypracowanie programu obowiązkowych, okresowych badań ginekologicznych.

Pomimo dużej liczby danych epidemiologicznych i laboratoryjnych wskazujących na karcinogenną rolę hormonów płciowych, należy podkreślić ich korzystny wpływ na zdrowie zarówno młodych, jak i starszych kobiet. Do niezależnych od antykoncepcji, korzystnych efektów działania tych preparatów, jak również HTZ, u kobiet w okresie perimenopauzy trzeba zaliczyć efekt ochronny w odniesieniu do raka jajnika i endometrium, które są chorobami potencjalnie zagrażającymi życiu. Związek hormonów steroidowych z rozwojem raka piersi i szyjki macicy jest nadal przedmiotem dyskusji. Każdej kobiecie należy dopomóc w podjęciu świadomej decyzji, przedstawiając jej zarówno korzyści, jak i ryzyko związane z stosowaniem preparatów hormonalnych, biorąc pod uwagę jej indywidualne preferencje, potrzeby i obawy.

## Literatura

1. Akhmedkhanov A., Zeneniuch-Jaquotte A., Toniolo P. Role of exogenous and endogenous hormones in endometrial cancer. *Ann NY Acad Sci* 2001; 943, 296–315.
2. Beral V., Bull D., Green J., et al. Ovarian cancer and hormonal replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007; 369, 1703–1710.



3. Breast cancer and hormone replacement therapy, collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997; 350, 1047–105.
4. Calle E.E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K., et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348, 1625–1638.
5. Capocaccia R., Gavin A., Hakulinen T. et al. Survival of cancer patients in Europe, 1995–2002, The EURO CARE-4 study. *Eur J Cancer* 2009; v. 45, no. 6, 931–991.
6. Daly M.B. 2009 Cancer Prevention Strategies. w Barakat R.R., Markman M., Randall M.E. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. Baltimore, Lippincott Williams&Wilkins, Wolters Kluwer business. Chapter 8.
7. Dizon D.S., Tejada-Berges T., Steinhoff M.M. et al. 2009 Breast Cancer. w Barakat R.R., Markman M., Randall M.E. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. Baltimore, Lippincott Williams&Wilkins, Wolters Kluwer business. Chapter 291.
8. Evans R.M. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science*; 1988; 240, 889–895.
9. Fleming G.F., Ronnett B.M., Seidman J. et al. 2009. Epithelial ovarian cancer. w Barakat R.R., Markman M., Randall M.E. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. Baltimore, Lippincott Williams&Wilkins, Wolters Kluwer business. Chapter 25.
10. Franco E.L., Duarte-Franco, Ferenczy A. Cervical cancer, epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infections. *Can Med Assoc* 2001; 164, 1017–1025.
11. Goździcka-Józefiak A. 2010 Molekularne mechanizmy procesu nowotworzenia (kancerogeneza). w Kędzia H., Kędzia W. *Nowotwory narządów płciowych kobiety. Diagnostyka patomorfologiczna, postępowanie kliniczne*. Wydanie II uzupełnione. Wrocław, MedPharm Polska.
12. Henderson B.E., Faigelson H.S. Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2000; 21, 427–433.
13. Lacey JV Jr, Brinton LA, Leitzmann MF et al. Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the National Institutes of Health–AARP Diet and Health Study Cohort. *J Natl Cancer Inst*, 2006; 98:1397–1405.
14. Maxwell G.L. Jazaeri A.A., Rice L.W. Hormones and human malignancy. w Barakat R.R., Markman M., Randall M.E. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. Baltimore, Lippincott Williams&Wilkins, Wolters Kluwer business. Chapter 17.
15. Riman T., Dickman P.W., Nilsson C. et al. Hormone replacement therapy and the of invasive, epithelial ovarian cancer in Swedish women. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94, 497–504.
16. Rufford B., Jacobs I.J. Screening and diagnosis of ovarian cancer in the general population. w Gershenson DM, McGuire WP, Gore M, et al. eds., *Gynecologic cancer, Controversies in Management*. London, Churchill Livingstone; 2004, 355–368.

17. Sproff L., Rowan J., Symons J., et al. The comparative effect on bone density, endometrium, and lipids of continuous hormones as replacement therapy (CHRT study). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276, 1397–1403.
18. Stefanick M.L., Anderson G.L., Margolis K.L., et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295(14), 1647–1657.
19. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. 2010 Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 r. Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa.

## Noty o autorach<sup>\*</sup> / *About the authors*

dr n. farm. JAGODA DRĄG

Zakład Analityki Biochemicznej  
Wydział Farmaceutyczny Collegium Medicum  
Uniwersytet Jagielloński  
ul. Medyczna 9  
30-688 Kraków  
e-mail: jagoda.drag@gmail.com

prof. dr hab. EWA L. GREGORASZCZUK

Zakład Fizjologii i Toksykologii Rozrodu  
Wydział Biologii i Nauk o Ziemi  
Uniwersytet Jagielloński  
ul. Ingardena 6  
30-060 Kraków  
e-mail: ewa.gregoraszczuk@uj.edu.pl

dr hab. GRAŻYNA JASIEŃSKA

Zakład Epidemiologii i Badań Populacyjnych  
Collegium Medicum  
Uniwersytet Jagielloński  
ul. Grzegórzecka 20  
31-531 Kraków  
e-mail: jasienska@post.harvard.edu

prof. dr hab. n. med. JERZY JAŚKIEWICZ

Wydział Zdrowia i Nauk Medycznych  
Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego  
ul. Gustawa Herlinga-Grudzińskiego 1  
30-705 Kraków  
e-mail: jjaskiewicz@afm.edu.pl

prof. nadzw. dr hab. BARBARA JÓZEFIK

Wydział Psychologii i Nauk o Rodzinie  
Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego  
ul. Gustawa Herlinga-Grudzińskiego 1  
30-705 Kraków  
e-mail: mzjozefi@cyf-kr.edu.pl

---

\* Artykuły prof. nadzw. dr hab. Barbary Józefik, prof. nadzw. dr hab. Leszka Pawłowskiego, dr Anny Merklinger-Gruchały, dr Małgorzaty Kalemby-Drożdż, prof. dr hab. Marii Kapiszewskiej, prof. dr hab. n. med. Jerzego Jaśkiewicza, dr n. farm. Jagody Drąg, mgr Doroty Lizak są afiliowane przy Krakowskiej Akademii im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego.

## Noty o autorach

dr n. med. PAWEŁ JÓŹKÓW

Zakład Medycyny Sportu i Żywienia  
Akademia Wychowania Fizycznego we Wrocławiu  
ul. Paderewskiego 35  
51-612 Wrocław  
e-mail: jozkow@gmail.com

dr MAŁGORZATA KALEMBA-DROŹDŹ

Wydział Zdrowia i Nauk Medycznych  
Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego  
ul. Gustawa Herlinga-Grudzińskiego 1  
30-705 Kraków  
e-mail: mkdrozdz@gmail.com

prof. dr hab. MARIA KAPISZEWSKA

Wydział Zdrowia i Nauk Medycznych  
Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego  
ul. Gustawa Herlinga-Grudzińskiego 1  
30-705 Kraków  
e-mail: maria.kapiszewska@gmail.com

prof. dr hab. n. med. KAZIMIERZ KAROLEWSKI

Klinika Ginekologii Onkologicznej  
Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
Oddział w Krakowie  
e-mail: z5karole@cyf-kr.edu.pl

dr n. med. ELIZA KUBICKA

Zakład Medycyny Sportu i Żywienia  
Akademia Wychowania Fizycznego we Wrocławiu  
ul. Paderewskiego 35  
51-612 Wrocław  
e-mail: eliza.kubicka@gmail.com

mgr DOROTA LIZAK

Klinika Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii  
Collegium Medicum  
Uniwersytet Jagielloński  
Wydział Zdrowia i Nauk Medycznych  
Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego  
e-mail: doroli3@interia.pl

dr STANISŁAW MATUSIK

Zakład Statystyki i Informatyki  
Akademia Wychowania Fizycznego  
im. Bronisława Czecha  
31-571 Kraków  
al. Jana Pawła II 78  
e-mail: stanislaw.matusik@awf.krakow.pl

dr ANNA MERKLINGER-GRUCHAŁA

Wydział Zdrowia i Nauk Medycznych  
Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego  
ul. Gustawa Herlinga-Grudzińskiego 1  
30-705 Kraków  
e-mail: amerklinger@afm.edu.pl

prof. dr hab. n. med. MAREK MĘDRAŚ

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami  
Akademia Medyczna we Wrocławiu  
Zakład Medycyny Sportu i Żywności  
Akademia Wychowania Fizycznego we Wrocławiu  
ul. Paderewskiego 35  
51-612 Wrocław  
e-mail: m.medras@gmail.com

dr n.med. TOMASZ MILEWICZ

Klinika Endokrynologii Ginekologicznej  
Collegium Medicum  
Uniwersytet Jagielloński  
ul. Kopernika 23  
31-501 Kraków  
e-mail: milewicz@interia.eu

dr ILONA NENKO

Zakład Epidemiologii i Badań Populacyjnych  
Collegium Medicum  
Uniwersytet Jagielloński  
ul. Grzegórzecka 20  
31-531 Kraków  
e-mail: ilona.nenko@uj.edu.pl

prof. nadzw. dr hab. LESZEK PAWŁOWSKI

Katedra Psychiatrii i Psychofarmakologii  
Wydział Psychologii i Nauk o Rodzinie  
Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego  
ul. Gustawa Herlinga-Grudzińskiego 1  
30-705 Kraków  
e-mail: lpawlowski@afm.edu.pl

prof. dr hab. BOGUSŁAW PAWŁOWSKI

Katedra Antropologii  
Uniwersytet Wrocławski  
ul. Kuźnicza 35  
50-138 Wrocław  
e-mail: bogus@antropo.uni.wroc.pl

dr ANNA ZIOMKIEWICZ-WICHARY

Polska Akademia Nauk  
Zakład Antropologii  
ul. Kuźnicza 35  
50-951 Wrocław  
e-mail: annaz@antro.pan.wroc.pl