

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

Anna Merklinger-Gruchała¹, Grażyna Jasińska^{2*}

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, żywienie, 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 najszerszej 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 głódówek 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 głódówki trwającej zaledwie 3 dni (Alvero i wsp., 1998). Nie zaobserwowano natomiast, aby stosowanie analogicznej głódówki (Olson i wsp., 1995) oraz głódówki 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 nisko-tłuszczowo-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 okołoolulatoryjnej. 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 abstygentkami.

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 abstygentkami. 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, okołooowulacyjnym, 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). Warte podkreślenia 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 β -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 obniżać 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 próbek 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 17β -estradiolu i progesteronu (mierzonymi w codziennie pobieranych próbkach śliny w okresie jednego cyklu miesięczkowego) a typami diet (*Dieta Roślinną* opartą o składniki pokarmowe zawarte głównie w produktach roślinnych i *Dieta 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 *Dieta 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 weight 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

Współzależności pomiędzy 17 β -estradiolem a metabolitami w szlaku metabolicznym estrogenów <i>Relationship between 17β-estradiol and estrogen metabolites in the estrogen metabolic route.....</i>	171
Udział cholesterolu, 17 β - estradiolu, progesterony, oraz DHEA w poziomie uszkodzeń DNA w limfocytach ciężarnych kobiet – analiza ścieżek <i>Contribution of cholesterol, 17β-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 Drąg, 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
Introduction 200

Mechanizm działania ksenoestrogenów
Mechanism of activity of xenoestrogens..... 201

Wpływ „endocrine disruptors” na rozród kobiet
The impact of “endocrine disruptors” on women fertility 202

Wpływ na oś Podwzgórze–Przysadka–Jajnik (HPO Axis)
The impact on HPO Axis..... 202

Wpływ substancji chemicznych na funkcję jajników
The impact of chemicals on ovarian functions 204

Podsumowanie
Summary..... 209

Literatura
References..... 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
Introduction 214

Wpływ zanieczyszczeń powietrza na płód
The impact of air pollution on fetus 217

Skrócony okres ciąży i upośledzenie wzrostu płodu
 jako przyczyny niskiej masy urodzeniowej
*Preterm births and intrauterine growth retardation
 as the causes of low birth weight* 217

Parametry antropometryczne noworodków
 a środowisko zewnętrzne
Neonatal anthropometric parameters and external environment..... 218

Wpływ zanieczyszczeń środowiska w okresie życia płodowego
 a konsekwencje w życiu dorosłym
*Long-term consequences of exposure to air pollutants
 during pregnancy* 221

Wpływ zanieczyszczeń powietrza w dorosłości na układ rozrodczy
Impact of air pollution on the adult reproductive system 222

Problemy metodologiczne związane z badaniem zależności
 pomiędzy zanieczyszczeniem powietrza
 a stanem zdrowia noworodków
*Methodological problems associated with investigation
 of the relationship between air pollution and infant health* 223

Podsumowanie
Summary..... 223

Literatura
References..... 224

Maria Kapiszewska

„Rozmowa receptorów” ER – AhR i epigenetyczna pamięć. Mechanizm adaptacyjny czy wzrost toksyczności środowiskowych zanieczyszczeń? <i>ER – AhR “receptor cross-talk” and epigenetic memory.</i> <i>Adaptive mechanism vs. the increase in toxicity of environmental pollutants</i>	227
Wprowadzenie	
<i>Introduction</i>	228
Udział receptorów AhR i ER w metabolizmie ksenobiotyków i 17β-estradolu	
<i>Contribution of AhR and ER receptors to xenobiotic and 17β-estradiol metabolism</i>	230
„Rozmowa receptorów” AhR i ER, czyli łączenie się szlaków sygnałowych	
<i>ER and AhR “receptor cross-talk” as the signaling pathway connection</i>	233
Zanieczyszczenia powietrza a zmiany w metylacji DNA	
<i>Air pollution vs. the changes in DNA methylation</i>	236
Podsumowanie	
<i>Summary</i>	239
Literatura	
<i>References</i>	239

Kazimierz Karolewski

Profilaktyka i leczenie najczęstszych hormonozależnych nowotworów złośliwych u kobiet <i>Prevention and treatment of hormone-dependent cancers common in women</i>	245
Wprowadzenie	
<i>Introduction</i>	246
Diagnostyka i terapia onkologiczna – terminologia	
<i>Diagnosis and oncological therapy – terminology</i>	247
Rak piersi i inne nowotwory narządów płciowych kobiet	
<i>Breast cancer and other female reproductive system cancers</i>	248
Rak błony śluzowej macicy	
<i>Endometrial cancer</i>	251
Rak szyjki macicy	
<i>Cervical cancer</i>	253
Rak jajnika	
<i>Ovarian cancer</i>	254
Podsumowanie	
<i>Summary</i>	256
Literatura	
<i>References</i>	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 międzyosobniczej). 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 całożyciowa dawka estrogenów, tym większe ryzyko, że u kobiety dojdzie do rozwoju nowotworów, głównie piersi. Wczesna menarche, późna menopauza, późny wiek urodzonego pierwszego dziecka, mała dietność, 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, 17β -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 17β -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 17β -estradiolu. Ta antyoksydacyjna rola 17β -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 Gregoraszczyk** 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**