

Estrogen i menopauza

Dowiedz się jak poradzić sobie ze zmianami hormonalnymi

Sandra Lewandowska

Spis treści

1. Czym jest estrogen	5
1.1. Rola estrogenu w organizmie kobiety.....	6
1.2. Trzy rodzaje estrogenu: estradiol, estron, estriol	12
1.3. Jak estrogen wpływa na kości, serce i mózg	18
1.4. Estrogen a cykl menstruacyjny	28
2. Hormony w równowadze.....	36
2.1. Estrogen, progesteron i testosteron – wzajemne zależności... Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.	
2.2. Oś podwzgórze–przysadka–jajniki	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
2.3. Co zaburza równowagę hormonalną.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
2.4. Rola tarczycy i kortyzolu.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
3. Pierwsze sygnały menopauzy	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
3.1. Perimenopauza – czym jest i kiedy się zaczyna	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
3.2. Nieregularne cykle i zmiany krwawień	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
3.3. Uderzenia gorąca i nocne poty	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
3.4. Kiedy warto zgłosić się do lekarza.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
4. Ciało w przemianie	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
4.1. Zmiany metabolizmu i przyrost masy ciała	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
4.2. Skóra, włosy i błony śluzowe ...	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.

- 4.3. Zdrowie kości i ryzyko osteoporozy **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- 4.4. Układ sercowo-naczyniowy po menopauzie**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
5. Emocje i nastrój..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- 5.1. Wahania nastroju i drażliwość **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- 5.2. Mgła mózgowa i problemy z koncentracją**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- 5.3. Sen i bezsenność..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- 5.4. Libido i intymność w nowym wydaniu **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
6. Terapia hormonalna..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- 6.1. Hormonalna terapia zastępcza – fakty i mity**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- 6.2. Rodzaje i formy podawania hormonów.... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- 6.3. Korzyści, ryzyka i przeciwwskazania **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- 6.3. Korzyści, ryzyka i przeciwwskazania **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- 6.4. Jak rozmawiać z lekarzem o HTZ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
7. Naturalne wsparcie..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- 7.1. Dieta wspierająca gospodarkę hormonalną**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- 7.2. Ruch i aktywność fizyczna..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- 7.3. Fitoestrogeny i suplementacja. **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

- 7.4. Techniki relaksacyjne i mindfulness..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
8. Nowy rozdział życia..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- 8.1. Menopauza jako początek, nie koniec **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- 8.2. Budowanie nowych nawyków zdrowotnych.....**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- 8.3. Relacje i komunikacja z bliskimi **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- 8.4. Profilaktyka i regularne badania kontrolne.....**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

1. Czym jest estrogen

1.1. Rola estrogenu w organizmie kobiety

Estrogen nie jest pojedynczym hormonem, lecz grupą hormonów steroidowych o zbliżonej budowie chemicznej. Do najważniejszych należą trzy związki: estradiol (E2), estron (E1) oraz estriol (E3). Estradiol jest najbardziej aktywną biologicznie formą i dominuje w organizmie kobiety w okresie reprodukcyjnym. Estron występuje w mniejszych stężeniach, ale jego znaczenie wzrasta po ustaniu funkcji jajników. Estriol jest najsłabszym z estrogenów i odgrywa istotną rolę przede wszystkim w czasie ciąży.

Wszystkie estrogeny powstają z cholesterolu w wyniku wieloetapowego procesu biochemicznego, w którym kluczową rolę odgrywa enzym aromataza. Odpowiada on za przekształcanie androgenów – męskich hormonów płciowych obecnych również w organizmie kobiety – w estrogeny. Głównym miejscem produkcji estrogenów są jajniki, a dokładniej komórki ziarniste otaczające dojrzewające pęcherzyki jajnikowe. Nie jest to jednak jedyne źródło tych hormonów. W mniejszych ilościach estrogeny wytwarzane są w tkance tłuszczowej, korze nadnerczy, a w okresie ciąży – w łożysku, które staje się wówczas dominującym miejscem ich syntezy.

Estrogeny działają na komórki docelowe poprzez wiązanie się z receptorami estrogenowymi, oznaczanymi jako ER α i ER β . Receptory te występują w wielu tkankach i narządach, co tłumaczy niezwykle szeroki zakres działania estrogenów. Znajdują się nie tylko w narządach układu rozrodczego, ale również w kościach, naczyniach krwionośnych, mózgu, skórze, wątrobie czy układzie moczowym. To właśnie powszechna obecność receptorów estrogenowych sprawia, że hormony te wpływają na funkcjonowanie niemal całego organizmu.

Wpływ na rozwój i funkcjonowanie układu rozrodczego

Estrogeny odgrywają zasadniczą rolę w kształtowaniu się żeńskiego układu rozrodczego, począwszy od okresu dojrzewania płciowego. Pod ich wpływem rozpoczyna się rozwój drugorzędowych cech płciowych, czyli zmian w budowie ciała, które odróżniają dojrzałą kobietę od dziecka. Proces ten obejmuje rozwój gruczołów piersiowych – estrogeny stymulują rozrost tkanki gruczołowej i przewodów mlecznych, nadając piersiom ich kształt i objętość. Jednocześnie następuje poszerzenie miednicy, co przygotowuje organizm do potencjalnego macierzyństwa.

Estrogeny odpowiadają za wzrost i dojrzewanie macicy. Pod ich wpływem narząd ten powiększa się, a jego błona śluzowa – endometrium – zyskuje zdolność do cyklicznego przebudowywania się. Podobne zmiany zachodzą w pochwie: estrogeny stymulują pogrubianie się nabłonka pochwowego, zwiększają jego ukrwienie i sprzyjają utrzymaniu kwaśnego pH, które stanowi naturalną barierę ochronną przed infekcjami. Gruczoły szyjki macicy pod wpływem estrogenów produkują śluz, którego właściwości zmieniają się w zależności od fazy cyklu.

Estrogeny wpływają również na jajowody, zwiększając ruchliwość ich rzęsek i aktywność skurczową mięśniówki, co ułatwia transport komórki jajowej w kierunku macicy. W okresie reprodukcyjnym estrogeny odpowiadają za utrzymanie prawidłowej struktury i funkcji wszystkich wymienionych narządów, zapewniając warunki niezbędne do zajścia i utrzymania ciąży.

Rola estrogenu w utrzymaniu zdrowia kości

Tkanka kostna jest strukturą dynamiczną, podlegającą nieustannym procesom przebudowy. Zachodzą w niej jednocześnie dwa przeciwstawne procesy: tworzenie nowej tkanki kostnej przez komórki

zwane osteoblastami oraz resorpcja, czyli niszczenie starej tkanki, za które odpowiadają osteoklasty. W zdrowym organizmie dorosłej kobiety procesy te pozostają w równowadze, a estrogeny odgrywają w jej utrzymaniu kluczową rolę.

Estrogeny stymulują aktywność osteoblastów, zwiększając tempo wytwarzania nowej tkanki kostnej. Jednocześnie hamują dojrzewanie i aktywność osteoklastów oraz przyspieszają ich naturalną śmierć (apoptozę). W rezultacie estrogeny działają podwójnie: z jednej strony wspierają budowanie kości, z drugiej – ograniczają ich niszczenie. Dodatkowo estrogeny wpływają na gospodarkę wapniowo-fosforanową organizmu, sprzyjając wchłanianiu wapnia z przewodu pokarmowego i ograniczając jego wydalanie przez nerki.

Dzięki temu działaniu kości kobiety w okresie reprodukcyjnym zachowują odpowiednią gęstość mineralną i wytrzymałość mechaniczną. Receptory estrogenowe typu $ER\alpha$ i $ER\beta$ obecne są zarówno w osteoblastach, jak i w osteoklastach, co potwierdza bezpośredni wpływ estrogenów na metabolizm kostny. Znaczenie tego mechanizmu staje się szczególnie widoczne, gdy poziom estrogenów spada – wówczas równowaga między tworzeniem a resorpcją kości zostaje zaburzona na niekorzyść tkanki kostnej.

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Estrogeny wykazują wielokierunkowe działanie ochronne wobec układu krążenia. Jednym z najlepiej udokumentowanych mechanizmów jest ich wpływ na profil lipidowy krwi. Estrogeny sprzyjają zwiększeniu stężenia cholesterolu HDL, określanego jako „dobry cholesterol”, który transportuje nadmiar cholesterolu z tkanek do wątroby w celu jego usunięcia z organizmu. Równocześnie estrogeny obniżają stężenie cholesterolu LDL, którego nadmiar przyczynia się do powstawania blaszek miażdżycowych w tętnicach.

Istotnym elementem ochronnego działania estrogenów jest ich wpływ na śródbłonek naczyniowy, czyli wewnętrzną warstwę wyściełającą naczynia krwionośne. Estrogeny stymulują produkcję tlenku azotu (NO) przez komórki śródbłonka. Tlenek azotu powoduje rozkurcz mięśni gładkich ścian naczyń, co prowadzi do ich rozszerzenia i obniżenia ciśnienia krwi. Dzięki temu naczynia zachowują prawidłowy ton i zdolność do reagowania na zmieniające się potrzeby organizmu.

Estrogeny wpływają również na elastyczność ścian tętnic, zapobiegając ich sztywnieniu. Działają przeciwzapalnie w obrębie naczyń, zmniejszając ryzyko powstawania i progresji zmian miażdżycowych. Mają też umiarkowane działanie przeciwzakrzepowe, choć w dużych stężeniach mogą paradoksalnie zwiększać krzepliwość krwi. To właśnie ochronnemu działaniu estrogenów przypisuje się fakt, że kobiety w wieku rozrodczym rzadziej niż mężczyźni w tym samym wieku doświadczają incydentów sercowo-naczyniowych, takich jak zawał serca czy udar mózgu.

Znaczenie estrogenu dla mózgu i układu nerwowego

Receptory estrogenowe obecne są w wielu strukturach mózgu, w tym w hipokampie – obszarze odpowiedzialnym za procesy pamięci i uczenia się – oraz w korze przedczołowej, która kontroluje funkcje wykonawcze, planowanie i podejmowanie decyzji. Obecność ta wskazuje na bezpośredni wpływ estrogenów na funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego.

Estrogeny wspierają procesy poznawcze na kilku poziomach. Zwiększają przepływ krwi przez mózg, zapewniając neuronom lepsze zaopatrzenie w tlen i składniki odżywcze. Wpływają na syntezę i metabolizm neuroprzekazników, w tym acetylocholinę, która odgrywa zasadniczą rolę w procesach pamięci. Estrogeny stymulują również tworzenie nowych połączeń synaptycznych, co przekłada się na plastyczność mózgu – jego zdolność do adaptacji i przetwarzania informacji.

Niezwykle istotne jest działanie neuroprotektoryjne estrogenów. Hormony te chronią neurony przed uszkodzeniami wywołanymi stresem oksydacyjnym, czyli działaniem wolnych rodników. Wspierają przeżywalność komórek nerwowych i mogą hamować procesy neurodegeneracyjne. Estrogeny wpływają na utrzymanie integralności bariery krew-mózg, która chroni tkankę nerwową przed szkodliwymi substancjami obecnymi we krwi. Badania wskazują również na rolę estrogenów w procesach mielinizacji, czyli tworzenia osłonek mielinowych wokół włókien nerwowych, które umożliwiają szybkie przewodzenie impulsów.

Rola estrogenu w kondycji skóry, błon śluzowych i stawów

Estrogeny mają istotny wpływ na stan skóry, działając na fibroblasty – komórki odpowiedzialne za produkcję białek strukturalnych tkanki łącznej. Pod wpływem estrogenów fibroblasty intensywniej wytwarzają kolagen, główne białko nadające skórze sprężystość i wytrzymałość. Estrogeny stymulują również produkcję kwasu hialuronowego, substancji o wyjątkowej zdolności wiązania wody, dzięki czemu skóra zachowuje nawilżenie, gładkość i odpowiedni turgor.

Działanie estrogenów na skórę obejmuje także wpływ na jej grubość, ukrwienie i zdolność do gojenia ran. Hormony te wspierają funkcjonowanie gruczołów łojowych, co zapobiega nadmiernemu wysuszeniu naskórka. Estrogeny chronią również włókna elastynowe przed degradacją, co pomaga utrzymać elastyczność skóry.

Podobne mechanizmy dotyczą błon śluzowych. Estrogeny odpowiadają za prawidłowe nawilżenie i odżywienie błon śluzowych pochwy, dróg moczowych, jamy ustnej i spojówek. Pod ich wpływem nabłonek błon śluzowych zachowuje odpowiednią grubość, ukrwienie i zdolność do wytwarzania wydzieliny ochronnej.

W obrębie stawów estrogeny wpływają na produkcję płynu stawowego i kondycję chrząstki stawowej. Stymulują syntezę proteoglikanów – cząsteczek wchodzących w skład chrząstki, które odpowiadają za jej sprężystość i zdolność do amortyzacji. Estrogeny wykazują także działanie przeciwzapalne w obrębie stawów, ograniczając aktywność enzymów rozkładających chrząstkę.

Wpływ na gospodarkę wodno-elektrolitową i metabolizm tkanki tłuszczowej

Estrogeny wpływają na gospodarkę wodno-elektrolitową organizmu, oddziałując na mechanizmy regulujące zatrzymywanie i wydalanie wody oraz elektrolitów. Hormony te zwiększają retencję sodu w nerkach, co pociąga za sobą zatrzymywanie wody w organizmie. Mechanizm ten tłumaczy wahania masy ciała i uczucie obrzęków, jakie mogą występować w zależności od stężenia estrogenów we krwi. Estrogeny wpływają również na układ renina-angiotensyna-aldosteron, jeden z głównych systemów regulujących ciśnienie krwi i równowagę płynów.

W zakresie metabolizmu tkanki tłuszczowej estrogeny pełnią funkcję regulacyjną, kierując odkładanie się tłuszczu w określonych obszarach ciała. Pod ich wpływem tkanka tłuszczowa gromadzi się przede wszystkim w okolicach bioder, ud i pośladków, nadając sylwetce kształt określany jako gynoidalny, typowy dla kobiet w okresie reprodukcyjnym. Ten wzorzec dystrybucji tkanki tłuszczowej jest metabolicznie korzystniejszy niż odkładanie się tłuszczu w okolicy brzucha (dystrybucja androidalna), ponieważ wiąże się z niższym ryzykiem rozwoju chorób metabolicznych, w tym cukrzycy typu 2 i chorób sercowo-naczyniowych.

Estrogeny wpływają również na sam metabolizm komórek tłuszczowych – adipocytów. Zwiększają wrażliwość tkanek na insulinę, co sprzyja prawidłowej regulacji poziomu glukozy we krwi. Wspierają też aktywność lipazy lipoproteinowej w tkance tłuszczowej podskórnej,

enzymu odpowiedzialnego za wychwytywanie triglicerydów z krwi i ich magazynowanie. Działanie to jest jednym z elementów szerszego wpływu estrogenów na metabolizm lipidów i węglowodanów w organizmie.

1.2. Trzy rodzaje estrogeny: estradiol, estron, estriol

Estradiol (E2) – dominujący estrogen okresu reprodukcyjnego

Estradiol, oznaczany w nomenklaturze biochemicznej jako E2, jest najsilniejszą biologicznie formą estrogeny. Jego nazwa wywodzi się od obecności dwóch grup hydroksylowych (-OH) w cząsteczce. Spośród wszystkich estrogeny estradiol wykazuje najwyższe powinowactwo do receptorów estrogeny ER α i ER β , co oznacza, że wiąże się z nimi najłatwiej i wywołuje najsilniejszą odpowiedź biologiczną. Szacuje się, że jego aktywność biologiczna jest około dziesięciokrotnie wyższa niż estronu i około osiemdziesięciokrotnie wyższa niż estriolu.

W okresie reprodukcyjnym estradiol jest produkowany głównie przez komórki ziarniste pęcherzyków jajnikowych oraz w mniejszym stopniu przez ciało żółte, które powstaje po owulacji. Stężenie estradiolu we krwi podlega znacznym wahaniom w zależności od fazy cyklu – od stosunkowo niskich wartości na początku fazy folikularnej do wyraźnego szczytu tuż przed owulacją, kiedy może osiągać kilkukrotnie wyższe wartości. To właśnie estradiol odpowiada za większość efektów biologicznych przypisywanych estrogenom w organizmie kobiety w wieku rozrodczym. Uczestniczy w regulacji osi podwzgórze–przysadka–jajniki, wpływając na wydzielanie gonadotropin – hormonu folikulotropowego (FSH) i hormonu luteinizującego (LH) – na zasadzie sprzężenia zwrotnego.

Estradiol krąży we krwi w trzech postaciach: związany z globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG), związany z albuminą oraz w formie wolnej. Jedynie wolna frakcja, stanowiąca około 2–3 procent całkowitego stężenia, jest biologicznie aktywna i zdolna do wiązania się z receptorami komórkowymi. Stężenie SHBG wpływa zatem pośrednio na ilość estradiolu dostępnego dla tkanek.

Estron (E1) – estrogen okresu pomenopauzalnego

Estron, oznaczany jako E1, posiada jedną grupę hydroksylową w cząsteczce i wykazuje istotnie niższą aktywność biologiczną niż estradiol. W okresie reprodukcyjnym jest obecny we krwi w stężeniach niższych niż estradiol i pełni w tym czasie rolę drugorzędną. Sytuacja zmienia się jednak zasadniczo, gdy jajniki stopniowo wygaszają swoją funkcję – wówczas estron staje się dominującą formą estrogenu w organizmie.

Głównym źródłem estronu poza jajnikami jest tkanka tłuszczowa, w której zachodzi proces aromatyzacji androgenów nadnerczowych – przede wszystkim androstendionu. Reakcja ta jest katalizowana przez enzym aromatazę obecny w adipocytach. Intensywność tej konwersji zależy od ilości tkanki tłuszczowej w organizmie: im jej więcej, tym wyższa produkcja estronu. Z tego powodu u kobiet z wyższą masą ciała stężenie estronu po ustaniu funkcji jajników jest zwykle wyższe niż u kobiet o niskiej masie ciała.

Estron może ulegać dalszym przemianom metabolicznym. Jedną z ważniejszych jest hydroksylacja, w wyniku której powstają metabolity o odmiennych właściwościach biologicznych. 2-hydroksyestron jest uważany za metabolit o słabym działaniu estrogenowym, natomiast 16 α -hydroksyestron wykazuje silniejszą aktywność. Proporcja między tymi metabolitami bywa analizowana w kontekście oceny ryzyka niektórych chorób, choć interpretacja tych wyników wciąż jest przedmiotem badań naukowych. Estron może być także przekształcany

w estradiol i odwrotnie – ta dwukierunkowa konwersja zachodzi przy udziale enzymu 17 β -hydroksysteroidowej dehydrogenazy.

Estriol (E3) – estrogen ciąży

Estriol, oznaczany jako E3, jest najłabszą formą estrogenu pod względem powinowactwa do receptorów estrogenowych i siły wywoływanej odpowiedzi biologicznej. Posiada trzy grupy hydroksylowe w cząsteczce, co nadaje mu większą rozpuszczalność w wodzie w porównaniu z estradiolem i estronem, a jednocześnie obniża jego zdolność do trwałego wiązania się z receptorami.

Poza okresem ciąży estriol występuje we krwi w bardzo niskich, niemal śladowych stężeniach. Jest wówczas produktem ubocznym metabolizmu estradiolu i estronu w wątrobie. Sytuacja zmienia się diametralnie w czasie ciąży, kiedy stężenie estriolu wzrasta nawet tysiąckrotnie. Głównym źródłem estriolu w ciąży jest łożysko, które wytwarza go we współpracy z nadnerczami płodu. Mechanizm ten jest złożony: nadnercza płodu produkują siarczan dehydroepiandrosteronu (DHEA-S), który ulega hydroksylacji w wątrobie płodu do 16 α -hydroxy-DHEA-S, a następnie jest transportowany do łożyska, gdzie aromataza przekształca go w estriol. Ten łożyskowo-płodowy szlak biosyntezy sprawia, że stężenie estriolu odzwierciedla stan zarówno łożyska, jak i płodu.

W czasie ciąży estriol uczestniczy w przygotowaniu organizmu matki do porodu. Wpływa na zwiększenie przepływu krwi przez macicę, wspomaga rozluźnienie więzadeł miednicy i uczestniczy w procesach przygotowujących gruczoły piersiowe do laktacji. Mimo niskiej aktywności w przeliczeniu na pojedynczą cząsteczkę, ogromne stężenia estriolu w ciąży sprawiają, że jego łączny efekt biologiczny jest znaczący.

Proporcje estrogenów na różnych etapach życia

Profil estrogenowy organizmu kobiety zmienia się wraz z przechodzeniem przez kolejne etapy życia, a dominacja poszczególnych form estrogenu jest charakterystyczna dla każdego z tych okresów.

W dzieciństwie stężenia wszystkich trzech estrogenów są bardzo niskie. Wraz z początkiem dojrzewania płciowego jajniki zaczynają intensywniej produkować estradiol, którego rosnące stężenie inicjuje rozwój drugorzędowych cech płciowych. W tym okresie estradiol stopniowo przejmuje rolę dominującego estrogenu, choć jego stężenia nie osiągają jeszcze wartości typowych dla w pełni dojrzałego organizmu.

W okresie reprodukcyjnym estradiol wyraźnie dominuje nad pozostałymi formami. Jego stężenie wielokrotnie przewyższa stężenie estronu, a estriol pozostaje na marginalnym poziomie. Stosunek estradiolu do estronu w fazie folikularnej wynosi przeciętnie około 2:1, a w okolicach owulacji wzrasta jeszcze bardziej na korzyść estradiolu.

Ciąża radykalnie zmienia ten profil. Estriol staje się wówczas ilościowo dominującą formą estrogenu, osiągając stężenia wielokrotnie wyższe niż estradiol i estron. Wszystkie trzy formy estrogenu rosną w ciąży, ale dynamika wzrostu estriolu jest największa, szczególnie w trzecim trymestrze. Pod koniec ciąży łożysko produkuje kilkadziesiąt miligramów estriolu dziennie.

Po ustaniu czynności jajników proporcje zmieniają się ponownie. Estradiol, pozbawiony głównego źródła produkcji, gwałtownie traci swoją dominującą pozycję. Estron, wytwarzany w tkance tłuszczowej, staje się główną formą estrogenu w organizmie. Stosunek estradiolu do estronu ulega odwróceniu – estron przewyższa estradiol, a łączne stężenia obu hormonów są wielokrotnie niższe niż w okresie reprodukcyjnym. Estriol powraca do bardzo niskich wartości.

Szlak biosyntezy estrogenów

Wszystkie trzy estrogeny powstają z tego samego prekursora – cholesterolu. Szlak biosyntezy jest wieloetapowy i obejmuje szereg reakcji enzymatycznych, z których każda wymaga udziału specyficznego enzymu.

Pierwszym i zarazem limitującym etapem jest transport cholesterolu do wewnętrznej błony mitochondriów komórek steroidogennych. Proces ten wymaga udziału białka StAR (Steroidogenic Acute Regulatory protein), którego aktywność jest regulowana hormonalnie – głównie przez gonadotropiny. Wewnątrz mitochondrium cholesterol ulega przekształceniu w pregnenolon przez enzym cytochromu P450_{sc} (cholesterol side-chain cleavage enzyme). Pregnenolon jest następnie przetwarzany dwoma możliwymi szlakami metabolicznymi – szlakiem delta-4 lub delta-5 – prowadzącymi ostatecznie do powstania androgenów: androstendionu i testosteronu.

Kluczowym etapem odróżniającym syntezę estrogenów od innych hormonów steroidowych jest aromatyzacja, katalizowana przez enzym aromatazę (CYP19A1). Aromataza przekształca androstendion w estron oraz testosteron w estradiol. Reakcja ta polega na usunięciu grupy metylowej z pierścienia A cząsteczki androgenu i nadaniu mu struktury aromatycznej, charakterystycznej dla estrogenów. Aromataza jest obecna w wielu tkankach – w jajnikach, tkance tłuszczowej, mózgu, kościach, skórze i łożysku – jednak intensywność ekspresji tego enzymu różni się w zależności od tkanki i etapu życia.

Między poszczególnymi formami estrogenów zachodzą wzajemne konwersje. Estradiol może być utleniany do estronu przez enzym 17 β -hydroksysteroidową dehydrogenazę (17 β -HSD), a reakcja ta jest odwracalna – estron może być zredukowany z powrotem do estradiolu przez ten sam enzym, choć jego różne izoenzymy preferują reakcję w jednym lub drugim kierunku. Estriol powstaje głównie w wyniku 16 α -

hydroksylacji estradiolu lub estronu, przy czym w ciąży dominuje opisany wcześniej szlak z udziałem nadnerczy płodu i łożyska. Wątroba odgrywa centralną rolę w metabolizmie estrogenów, odpowiadając za ich inaktywację poprzez sprzężanie z kwasem glukuronowym lub siarczanowym, co umożliwia ich wydalenie z organizmu przez nerki.

Znaczenie kliniczne rozróżnienia form estrogenu

Rozróżnienie trzech form estrogenu ma istotne znaczenie w praktyce diagnostycznej, ponieważ pomiar stężenia poszczególnych estrogenów dostarcza odmiennych informacji klinicznych.

Stężenie estradiolu (E2) jest najczęściej oznaczanym parametrem estrogenowym we krwi. Badanie to służy przede wszystkim do oceny funkcji jajników. Na podstawie poziomu estradiolu można ocenić rezerwę jajnikową – zdolność jajników do produkcji komórek jajowych i hormonów. Niskie stężenie estradiolu w połączeniu z podwyższonym poziomem FSH wskazuje na zmniejszoną rezerwę jajnikową. Oznaczanie estradiolu jest również wykorzystywane w diagnostyce zaburzeń dojrzewania płciowego – zarówno przedwczesnego, jak i opóźnionego. W procedurach wspomaganego rozrodu pomiary estradiolu służą do monitorowania odpowiedzi jajników na stymulację hormonalną i pozwalają ocenić liczbę oraz dojrzałość rosnących pęcherzyków.

Oznaczanie estronu (E1) ma zastosowanie głównie w ocenie statusu hormonalnego po ustaniu czynności jajników. Ponieważ estron jest wówczas dominującą formą estrogenu, jego stężenie informuje o poziomie resztkowej aktywności estrogenowej w organizmie. Podwyższone stężenie estronu może występować u kobiet z nadmierną masą ciała, co wynika z intensywniejszej aromatyzacji androgenów w tkance tłuszczowej. Stosunek stężenia estronu do estradiolu stanowi dodatkowy wskaźnik pomagający określić, czy jajniki wciąż aktywnie produkują hormony, czy też głównym źródłem estrogenów stała się konwersja obwodowa.

Estriol (E3) ma ograniczone zastosowanie diagnostyczne poza ciążą ze względu na jego niskie stężenia w innych okresach życia. W ciąży natomiast oznaczanie estriolu, zwłaszcza wolnego estriolu nieskonjugowanego (uE3) w surowicy krwi matki, stanowi element testów przesiewowych w kierunku wad rozwojowych płodu. Niski poziom wolnego estriolu w drugim trymestrze może sugerować zwiększone ryzyko trisomii 21 (zespołu Downa) lub trisomii 18 (zespołu Edwardsa) i wymaga dalszej diagnostyki. Nagły spadek stężenia estriolu w zaawansowanej ciąży może wskazywać na zagrożenie dobrostanu płodu, ponieważ prawidłowa produkcja tego hormonu zależy od sprawnego funkcjonowania zarówno nadnerczy płodu, jak i łożyska.

Przy interpretacji wyników oznaczeń estrogenów istotne jest uwzględnienie metody analitycznej, ponieważ różne techniki laboratoryjne charakteryzują się odmienną czułością i specyficznością. Metody immunoenzymatyczne, stosowane rutynowo, mogą wykazywać reaktywność krzyżową między poszczególnymi formami estrogenów, co wpływa na dokładność pomiaru. Spektrometria masowa sprzężona z chromatografią ciekłą (LC-MS/MS) zapewnia najwyższą precyzję i jest metodą referencyjną, szczególnie istotną przy oznaczaniu niskich stężeń estrogenów.

1.3. Jak estrogen wpływa na kości, serce i mózg

Tkanka kostna podlega nieustannemu procesowi przebudowy, określanemu jako remodeling kostny. Proces ten przebiega w ściśle skoordynowanych cyklach trwających od kilku tygodni do kilku miesięcy i obejmuje kolejno: aktywację, resorpcję starej tkanki kostnej, odwrócenie fazy oraz tworzenie nowej kości. W zdrowym organizmie dorosłej kobiety cykl ten jest zrównoważony – ilość tkanki kostnej niszczonej przez osteoklasty odpowiada ilości tworzonej przez

osteoblasty. Estrogeny regulują ten cykl na wielu poziomach jednocześnie.

Najlepiej poznanym mechanizmem działania estrogenu na kości jest regulacja systemu RANK/RANKL/osteoprotegeryna (OPG). RANKL to białko wytwarzane przez osteoblasty i komórki podścieliska szpiku kostnego, które wiąże się z receptorem RANK na powierzchni prekursorów osteoklastów, stymulując ich dojrzewanie i aktywację. Estrogen ogranicza ten proces na dwa sposoby: zmniejsza produkcję RANKL przez osteoblasty, a jednocześnie zwiększa wytwarzanie osteoprotegeryny – białka, które działa jako receptor-pułapka, wiążąc RANKL zanim ten zdąży pobudzić prekursorów osteoklastów. W efekcie estrogen skutecznie hamuje powstawanie nowych, aktywnych osteoklastów.

Działanie estrogenu na już dojrzałe osteoklasty polega na skracaniu czasu ich przeżycia. Estrogen indukuje apoptozę osteoklastów, ograniczając czas, w którym mogą one prowadzić resorpcję kostną. Mechanizm ten zachodzi między innymi poprzez modulację wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych, w tym szlaku Fas/FasL. Równocześnie estrogen wydłuża czas życia osteoblastów i osteocytów – komórek będących pochodną osteoblastów, wbudowanych w zmineralizowaną macierz kostną. Osteocyty pełnią funkcję mechanosensorów, reagujących na obciążenia mechaniczne kości, i ich przeżywalność ma bezpośredni wpływ na jakość tkanki kostnej.

Estrogen wpływa również na produkcję cytokin w mikrośrodowisku kostnym. Hamuje wytwarzanie interleukiny 1 (IL-1), interleukiny 6 (IL-6) oraz czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α) – substancji prozapalnych, które stymulują różnicowanie i aktywność osteoklastów. Jednocześnie estrogen wspiera wydzielanie przez osteoblasty czynników wzrostu, w tym transformującego czynnika wzrostu beta (TGF- β), który sprzyja tworzeniu nowej tkanki kostnej i hamuje resorpcję.

Konsekwencje spadku poziomu estrogenu dla tkanki kostnej

Gdy stężenie estrogenu obniża się, równowaga remodelingu kostnego zostaje zaburzona na korzyść resorpcji. Zniesienie hamującego wpływu estrogenu na szlak RANKL prowadzi do intensywniejszego dojrzewania i aktywacji osteoklastów. Jednocześnie wzrasta produkcja cytokin prozapalnych, co dodatkowo nasila resorpcję kostną. Osteoblasty, pozbawione wsparcia estrogenowego, żyją krócej i nie nadążają z odtwarzaniem utraconej tkanki.

Tempo utraty masy kostnej po ustaniu ochronnego działania estrogenu nie jest równomierne w czasie. Najintensywniejszy ubytek przypada na pierwsze pięć do siedmiu lat po wygaśnięciu funkcji jajników. W tym okresie utrata masy kostnej może wynosić od dwóch do pięciu procent rocznie w obrębie kości beleczkowej (gąbczastej) i około jednego do dwóch procent rocznie w obrębie kości korowej (zbitej). Po tym okresie przyspieszonej utraty tempo resorpcji ulega spowolnieniu, choć proces ten nie ustaje całkowicie.

Nie wszystkie części szkieletu tracą masę kostną w jednakowym tempie. Kości o wysokiej zawartości tkanki beleczkowej są bardziej narażone na osłabienie, ponieważ tkanka ta ma znacznie większą powierzchnię kontaktu z szpikiem kostnym i jest intensywniej przebudowywana. Do obszarów szczególnie wrażliwych na spadek estrogenu należą trzony kręgow kręgosłupa, szyjka kości udowej oraz dalszy odcinek kości promieniowej. Trzony kręgow zbudowane są w około siedemdziesięciu procentach z tkanki beleczkowej, co czyni je jednym z pierwszych miejsc, w których ubytek kostny staje się klinicznie istotny. Szyjka kości udowej, choć zawiera proporcjonalnie więcej kości korowej, podlega szczególnemu obciążeniu mechanicznemu, a jej osłabienie niesie ze sobą poważne konsekwencje kliniczne.

Istotne jest, że utrata masy kostnej nie dotyczy wyłącznie ilości tkanki – zmienia się również jej jakość. Beleczki kostne stają się cieńsze, tracą

połączenia między sobą, a mikroarchitektura kości ulega degradacji. Zmiany te obniżają wytrzymałość mechaniczną kości w stopniu większym, niż wynikałoby to z samego ubytku mineralnego. Ponadto spadek estrogenu wpływa na właściwości kolagenu typu I, głównego białka macierzy kostnej, zmniejszając jego zdolność do nadawania kościom elastyczności i odporności na złamania.

Wpływ estrogenu na śródbłonek naczyń krwionośnych

Śródbłonek naczyniowy to pojedyncza warstwa komórek wyściełająca wewnętrzną powierzchnię naczyń krwionośnych. Mimo pozornie prostej budowy jest to metabolicznie aktywna tkanka, pełniąc funkcje regulacyjne wobec napięcia ścian naczyń, krzepnięcia krwi i procesów zapalnych. Estrogen oddziałuje na śródbłonek zarówno przez mechanizmy genomowe, wymagające wiązania z receptorami jądrowymi i zmiany ekspresji genów, jak i przez szybkie mechanizmy niegenomowe, zachodzące w ciągu minut.

Jednym z najistotniejszych efektów działania estrogenu na śródbłonek jest stymulacja produkcji tlenku azotu (NO). Estrogen aktywuje śródbłonkową syntazę tlenku azotu (eNOS) na drodze niegenomowej – poprzez szlak kinazy PI3K/Akt – co prowadzi do szybkiego zwiększenia syntezy NO. Równolegle estrogen, działając genomowo, zwiększa ekspresję genu eNOS, podnosząc ilość tego enzymu w komórkach śródbłonka. Tlenek azotu dyfunduje do komórek mięśni gładkich ścian naczyń, powodując ich rozkurcz i rozszerzenie naczynia. Efekt ten ma znaczenie dla regulacji ciśnienia krwi i zapewnienia odpowiedniego przepływu krwi przez tkanki.

Działanie przeciwzapalne estrogenu w obrębie naczyń przejawia się na kilku poziomach. Estrogen zmniejsza ekspresję cząsteczek adhezyjnych na powierzchni komórek śródbłonka – w tym VCAM-1 i ICAM-1 – które odpowiadają za przyleganie monocytów i leukocytów do ściany naczynia. Ogranicza to migrację komórek zapalnych do wnętrza ściany

naczyniowej, co jest jednym z pierwszych etapów rozwoju blaszki miażdżycowej. Estrogen hamuje również wytwarzanie endoteliny 1, silnego czynnika naczynioskurczowego, oraz zmniejsza produkcję reaktywnych form tlenu w komórkach śródbłonna, chroniąc je przed stresem oksydacyjnym.

Estrogen wspiera ponadto zdolność śródbłonna do regeneracji. Stymuluje proliferację i migrację komórek śródbłonkowych w miejscach uszkodzenia, co przyspiesza naprawę ściany naczynia. Wpływa także na produkcję prostacykliny (PGI₂) – substancji o działaniu rozszerzającym naczynia i hamującym agregację płytek krwi – co stanowi dodatkowy element ochrony przed tworzeniem się zakrzepów.

Rola estrogenu w regulacji profilu lipidowego

Estrogen wywiera istotny wpływ na metabolizm lipoprotein w wątrobie, kształtując profil lipidowy krwi w sposób zmniejszający ryzyko miażdżycy. Mechanizmy te obejmują zmiany w ekspresji receptorów wątrobowych, aktywności enzymów metabolizujących lipidy oraz tempa wytwarzania i usuwania poszczególnych frakcji lipoprotein.

W odniesieniu do cholesterolu LDL estrogen zwiększa ekspresję receptorów LDL na powierzchni hepatocytów. Receptory te odpowiadają za wychwytywanie cząsteczek LDL z krwi i ich eliminację w wątrobie. Zwiększona liczba receptorów przekłada się na efektywniejsze usuwanie LDL z krążenia i obniżenie jego stężenia we krwi. Estrogen wpływa również na wielkość i gęstość cząsteczek LDL – pod jego wpływem przeważają cząsteczki większe i mniej gęste, które są uważane za mniej aterogenne niż małe, gęste cząsteczki LDL, łatwiej przenikające do ściany naczynia.

Wpływ estrogenu na cholesterol HDL jest wielokierunkowy. Estrogen zwiększa produkcję apolipoproteiny A-I w wątrobie – głównego białka strukturalnego HDL. Jednocześnie hamuje aktywność lipazy wątrobowej,

enzymu odpowiedzialnego za rozkład cząsteczek HDL. Oba te mechanizmy prowadzą do wzrostu stężenia HDL we krwi. HDL uczestniczy w tak zwanym zwrotnym transporcie cholesterolu – procesie usuwania nadmiaru cholesterolu z tkanek obwodowych, w tym ze ścian naczyń, i transportowania go do wątroby w celu eliminacji. Wyższe stężenie HDL sprzyja zatem skuteczniejszemu oczyszczaniu naczyń z nagromadzonego cholesterolu.

W zakresie triglicerydów działanie estrogenu jest bardziej złożone. Estrogen zwiększa wątrobową syntezę lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL), co może prowadzić do umiarkowanego wzrostu stężenia triglicerydów we krwi. Jednocześnie jednak estrogen stymuluje aktywność lipazy lipoproteinowej w tkankach obwodowych, przyspieszając klirens bogatych w triglicerydy lipoprotein z krążenia. Ostateczny wpływ na stężenie triglicerydów zależy od równowagi między tymi przeciwstawnymi procesami i może różnić się w zależności od indywidualnych uwarunkowań metabolicznych.

Warto zaznaczyć, że wpływ estrogenu na profil lipidowy stanowi tylko jeden z elementów jego działania ochronnego wobec układu sercowo-naczyniowego. Bezpośrednie oddziaływanie na śródbłonek, działanie przeciwzapalne i wpływ na krzepnięcie krwi uzupełniają efekt lipidowy, tworząc wielowarstwowy mechanizm ochronny.

Mechanizmy neuroprotekcjne estrogenu

Estrogen oddziałuje na ośrodkowy układ nerwowy poprzez rozbudowaną sieć mechanizmów obejmujących wpływ na neuroprzebieżność, plastyczność synaptyczną, przepływ mózgowy i procesy zapalne. Receptory estrogenowe ER α i ER β , a także błonowy receptor estrogenowy GPER (GPR30), obecne są w wielu strukturach mózgu, co umożliwia wielopoziomą regulację funkcji neuronalnych.

Wpływ estrogenu na układ serotonergiczny obejmuje zwiększenie syntezy serotoniny poprzez stymulację ekspresji hydroksylazy tryptofanowej – enzymu limitującego tempo produkcji tego neuroprzekaźnika. Estrogen hamuje jednocześnie aktywność monoaminooksydazy (MAO), enzymu rozkładającego serotoninę, co wydłuża jej obecność w szczeliny synaptycznej. Dodatkowo estrogen moduluje ekspresję receptorów serotoninowych i wpływa na gęstość transporterów zwrotnego wychwytu serotoniny. Łączny efekt tych działań przekłada się na efektywniejsze przekaźnictwo serotonergiczne.

W odniesieniu do układu dopaminergicznego estrogen zwiększa syntezę dopaminy w niektórych obszarach mózgu, wpływając na aktywność hydroksylazy tyrozynowej. Moduluje również gęstość receptorów dopaminowych D2 w prążkowiu i innych strukturach. Układ dopaminergiczny uczestniczy w regulacji procesów motywacyjnych, nagrody i funkcji motorycznych, a jego sprawność ma pośredni wpływ na zdolności poznawcze.

Szczególnie istotne z perspektywy neuroprotekcji jest działanie estrogenu na układ cholinergiczny. Estrogen stymuluje aktywność acetylotransferazy cholinowej – enzymu odpowiedzialnego za syntezę acetylocholin – w jądrach podstawy Meynerta i w hipokampie. Acetylocholina jest neuroprzekaźnikiem o fundamentalnym znaczeniu dla procesów pamięci i uczenia się, a jej niedobór stanowi jedno z głównych zaburzeń neurochemicznych obserwowanych w chorobach neurodegeneracyjnych przebiegających z otępieniem.

Estrogen wspiera neuroplastyczność – zdolność mózgu do tworzenia nowych połączeń synaptycznych i modyfikowania istniejących. W hipokampie estrogen zwiększa gęstość kolców dendrytycznych, czyli wypustek na powierzchni dendrytów, w których zlokalizowane są synapsy. Proces ten zachodzi stosunkowo szybko i jest odwracalny, co tłumaczy dynamiczne zmiany w funkcjach poznawczych obserwowane w związku z wahaniami poziomu estrogenu. Estrogen stymuluje również

produkcję neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF), białka wspierającego przeżywalność neuronów i tworzenie nowych połączeń.

Regulacja przepływu mózgowego stanowi kolejny element neuroprotekcynnego działania estrogenu. Mechanizmy są analogiczne do tych opisanych w odniesieniu do naczyń obwodowych – estrogen stymuluje produkcję tlenku azotu w naczyniach mózgowych, zwiększając perfuzję tkanki nerwowej. Odpowiedni przepływ krwi jest warunkiem dostarczania tlenu i glukozy do neuronów oraz usuwania produktów przemiany materii.

Estrogen a funkcje poznawcze

Wpływ estrogenu na funkcje poznawcze jest przedmiotem intensywnych badań, a zgromadzone dane wskazują na związek między stężeniem tego hormonu a sprawnością kilku domen poznawczych.

Pamięć robocza – zdolność do czasowego przechowywania i przetwarzania informacji niezbędnych do realizacji bieżących zadań – wykazuje wrażliwość na poziom estrogenu. Badania z wykorzystaniem funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (fMRI) wskazują na zmiany w aktywacji kory przedczołowej i hipokampa w zależności od stężenia estradiolu. W fazie cyklu, w której poziom estradiolu jest najwyższy, obserwowano lepsze wyniki w testach pamięci roboczej w porównaniu z fazami niskiego stężenia tego hormonu. Różnice te, choć statystycznie istotne, mają umiarkowaną wielkość efektu.

Zdolność uczenia się nowych informacji, zwłaszcza w zakresie pamięci werbalnej, również pozostaje pod wpływem estrogenu. Hipokamp, struktura mózgu odgrywająca centralną rolę w konsolidacji pamięci, jest szczególnie bogaty w receptory estrogenowe. Wpływ estrogenu na gęstość synaps hipokampalnych i wydajność przekazywania cholinergicznego w tej strukturze przekłada się na zdolność kodowania i

utrwalania nowych wspomnień. Badania wykazują, że pamięć werbalna – zapamiętywanie słów, opowiadań i list – jest bardziej wrażliwa na zmiany poziomu estrogenu niż pamięć wzrokowo-przestrzenna.

Szybkość przetwarzania informacji, mierzona czasem reakcji i tempem wykonywania zadań wymagających szybkiego podejmowania decyzji, także wiąże się ze statusem estrogenowym. Estrogen wpływa na ten parametr między innymi poprzez oddziaływanie na mielinizację włókien nerwowych i efektywność przewodzenia impulsów. Sprawność procesów mielinizacji zależy częściowo od działania estrogenu na oligodendrocyty – komórki odpowiedzialne za tworzenie osłonek mielinowych w ośrodkowym układzie nerwowym.

Należy przy tym podkreślić, że funkcje poznawcze są wypadkową działania wielu czynników – genetycznych, środowiskowych, metabolicznych i związanych ze stylem życia. Estrogen stanowi jeden z elementów tej złożonej układanki, a jego wpływ modyfikowany jest przez wiek, ogólny stan zdrowia, poziom aktywności intelektualnej i fizycznej oraz współistniejące choroby.

Estrogen a choroby neurodegeneracyjne – stan badań

Związek między estrogenem a ryzykiem chorób neurodegeneracyjnych, w szczególności choroby Alzheimera, jest przedmiotem badań od kilku dekad. Zainteresowanie tym zagadnieniem wynika z obserwacji epidemiologicznych wskazujących, że choroba Alzheimera występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn, nawet po uwzględnieniu dłuższej średniej długości życia kobiet.

Wczesne badania obserwacyjne sugerowały, że estrogen może zmniejszać ryzyko rozwoju choroby Alzheimera. Opierano się na danych epidemiologicznych wskazujących na niższą częstość otępienia u kobiet z wyższym stężeniem estrogenów lub u tych, które stosowały suplementację hormonalną. Wyniki te skłoniły do postawienia hipotezy

o neuroprotekcijnym działaniu estrogenu wobec procesów neurodegeneracyjnych. Hipotezę tę wspierały dane z badań laboratoryjnych, w których estrogen chronił hodowle neuronów przed toksycznym działaniem beta-amyloidu – białka odgrywającego centralną rolę w patogenezie choroby Alzheimera. Estrogen zmniejszał również fosforylację białka tau, której nasilenie prowadzi do tworzenia splotów neurofibrylarnych – drugiej charakterystycznej cechy tej choroby.

Jednak wyniki dużych, randomizowanych badań klinicznych przyniosły bardziej złożony obraz. Badanie Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), obejmujące kobiety powyżej sześćdziesiątego piątego roku życia, nie wykazało ochronnego działania terapii hormonalnej na funkcje poznawcze w tej grupie wiekowej. W niektórych analizach obserwowano wręcz niewielki wzrost ryzyka otępienia u kobiet rozpoczynających suplementację hormonalną w starszym wieku.

Rozbieżność między wynikami badań obserwacyjnych a wynikami badań randomizowanych doprowadziła do sformułowania hipotezy „okna krytycznego” (critical window hypothesis). Zgodnie z nią potencjalne działanie neuroprotekcyjne estrogenu może zależeć od momentu, w którym organizm jest na niego ekspozycyjny. Estrogen mógłby chronić zdrowe neurony przed inicjacją procesów degeneracyjnych, ale nie byłby w stanie odwrócić zmian już zapoczątkowanych. Hipoteza ta tłumaczyłaby, dlaczego wcześniejsza ekspozycja na estrogen (w okresie okołomenopauzalnym) mogłaby przynosić korzyści, natomiast późna suplementacja (wiele lat po wygaśnięciu funkcji jajników) – nie.

Obecny stan wiedzy nie pozwala na formułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących ochronnego działania estrogenu wobec chorób neurodegeneracyjnych. Trwające badania koncentrują się na lepszym zrozumieniu roli czasu ekspozycji, dawki, formy estrogenu i indywidualnych czynników genetycznych – w tym genotypu APOE – w modulowaniu związku między estrogenami a zdrowiem neurokognitywnym. Dotychczasowe dane wskazują, że zależność ta jest

złożona, zależna od wielu zmiennych i nie daje się sprowadzić do prostego stwierdzenia o ochronnym lub szkodliwym działaniu estrogenu na mózg.

1.4. Estrogen a cykl menstruacyjny

Cykl menstruacyjny rozpoczyna się pierwszego dnia krwawienia miesięczkowego i wchodzi wówczas w fazę folikularną, której długość jest najbardziej zmienna spośród wszystkich faz cyklu – trwa przeciętnie od dziesięciu do szesnastu dni, choć u poszczególnych kobiet może się różnić. Na początku tej fazy stężenie estrogenu jest niskie, co znosi hamujący wpływ tego hormonu na podwzgórze i przysadkę mózgową. W odpowiedzi przysadka zwiększa wydzielanie hormonu folikulotropowego (FSH), który dociera z krwią do jajników i pobudza wzrost grupy pęcherzyków jajnikowych zwanych pęcherzykami antralnymi.

Każdy z rekrutowanych pęcherzyków zawiera niedojrzałą komórkę jajową otoczoną warstwą komórek ziarnistych i osłonkowych. Pod wpływem FSH komórki ziarniste zaczynają intensywniej produkować estradiol. W miarę jak pęcherzyki rosną, ich zdolność do wytwarzania estrogenu wzrasta – większe pęcherzyki mają więcej komórek ziarnistych i wyższą aktywność enzymu aromatazy. Około szóstego do ósmego dnia cyklu jeden z pęcherzyków, określany jako pęcherzyk dominujący, zaczyna przewyższać pozostałe pod względem wielkości i produkcji estradiolu. Rosnące stężenie estrogenu w połączeniu z wytwarzaną przez pęcherzyk dominujący inhibiną B powoduje stopniowe obniżanie poziomu FSH na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego. Spadek FSH jest niewystarczający do podtrzymania wzrostu mniejszych pęcherzyków, które ulegają atrezji – zanikowi. Pęcherzyk dominujący, posiadający już wystarczającą liczbę receptorów dla FSH i

własną zdolność do produkcji estrogenu, kontynuuje rozwój mimo malejącego stężenia gonadotropiny.

Równolegle z procesami zachodzącymi w jajnikach estrogen oddziałuje na macicę. Błona śluzowa macicy – endometrium – po złuszczeniu w czasie menstruacji jest cienka i wymaga odbudowy. Rosnący poziom estradiolu stymuluje proliferację komórek endometrium, powodując pogrubienie błony śluzowej. Gruczoły endometrialne wydłużają się, naczynia krwionośne zaopatrujące endometrium rozrastają się, a tkanka zrębowa ulega rozbudowie. Ten etap odbudowy endometrium, zachodzący pod wpływem estrogenu, nosi nazwę fazy proliferacyjnej. Pod koniec fazy folikularnej endometrium osiąga grubość od ośmiu do czternastu milimetrów i jest przygotowane do wejścia w kolejny etap przekształceń.

Mechanizm owulacji

Owulacja – uwolnienie dojrzałej komórki jajowej z pęcherzyka jajnikowego – jest wynikiem precyzyjnie skoordynowanej kaskady hormonalnej, w której estradiol odgrywa rolę inicjującą. Kluczowym elementem tego mechanizmu jest zmiana charakteru sprzężenia zwrotnego między estradiolem a przysadką mózgową.

Przez większość fazy folikularnej estradiol działa na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego, hamując wydzielanie gonadotropin. Jednak gdy stężenie estradiolu osiąga odpowiednio wysoki poziom i utrzymuje się powyżej wartości progowej przez wystarczająco długi czas – szacuje się, że konieczne jest stężenie przekraczające około 200 pikogramów na mililitr utrzymujące się przez co najmniej trzydzieści sześć do czterdziestu ośmiu godzin – mechanizm sprzężenia zwrotnego ulega przełączeniu. Estradiol zaczyna działać na zasadzie dodatniego sprzężenia zwrotnego, stymulując zamiast hamować wydzielanie gonadotropin przez przysadkę.

Efektem tego przełączenia jest nagły, gwałtowny wzrost wydzielania hormonu luteinizującego (LH), określanego jako szczyt LH lub wyrzut LH. Stężenie LH wzrasta kilkunastokrotnie w ciągu kilkunastu godzin, osiągając maksimum około trzydziestu czterech do trzydziestu sześciu godzin przed owulacją. Towarzyszący mu, choć mniej wyraźny, jest szczyt FSH. Wyrzut LH inicjuje w dojrzałym pęcherzyku serię zmian prowadzących do uwolnienia komórki jajowej. LH wznawia mejozę w oocycie, która była zatrzymana od okresu płodowego. Jednocześnie pod wpływem LH w ścianie pęcherzyka wzrasta produkcja enzymów proteolitycznych i prostaglandyn, które trawią i rozluźniają ścianę pęcherzyka w jego najcieńszym miejscu. Dochodzi także do miejscowego stanu zapalnego i zwiększenia przepuszczalności naczyń.

Owulacja zachodzi przeciętnie od trzydziestu sześciu do czterdziestu godzin po początku wyrzutu LH. Ściana pęcherzyka pęka w miejscu zwanym stygłą, a komórka jajowa otoczona warstwą komórek ziarnistych (wieniec promienisty) zostaje uwolniona do jamy otrzewnowej, skąd jest wychwytywana przez strzępki jajowodu. Bezpośrednio przed owulacją i w jej trakcie stężenie estradiolu gwałtownie spada, co jest związane z rozpoczynającą się luteinizacją komórek ziarnistych pęcherzyka – ich przekształcaniem się w komórki ciała żółtego, które zmieniają profil produkowanych hormonów.

Faza lutealna – dominacja progesteronu

Po owulacji pozostałości pęcherzyka jajnikowego przekształcają się w ciało żółte – tymczasową strukturę endokrynną o intensywnym unaczynieniu. Komórki ziarniste, które w fazie folikularnej produkowały głównie estradiol, ulegają luteinizacji i zaczynają wytwarzać przede wszystkim progesteron, a w mniejszych ilościach również estradiol. Faza lutealna trwa stosunkowo stale – od dwunastu do czternastu dni – co odróżnia ją od bardziej zmiennej fazy folikularnej.

Progesteron staje się hormonem dominującym tej fazy i wywiera na endometrium działanie odmienne od estrogenowego. O ile estrogen stymulował proliferację – namnażanie komórek – o tyle progesteron hamuje dalsze podziały komórkowe i inicjuje transformację wydzielniczą endometrium. Gruczoły endometrialne stają się kręte, zaczynają gromadzić glikogen i wydzielać substancje odżywcze do jamy macicy. Naczynia krwionośne endometrium, zwłaszcza tętnice spiralne, ulegają dalszemu skręceniu i rozbudowie. Tkanka zrębowa obrzęka i ulega decidualizacji – przekształceniu w tkankę doczesną. Wszystkie te zmiany mają na celu przygotowanie środowiska optymalnego do zagnieżdżenia zarodka.

Estradiol, choć nie dominuje w fazie lutealnej, jest nadal obecny i odgrywa rolę wspomagającą. Jego umiarkowane stężenie jest konieczne do prawidłowego działania progesteronu na endometrium – receptory progesteronowe w komórkach endometrium są indukowane przez wcześniejszą ekspozycję na estrogen. Bez odpowiedniego „przygotowania estrogenowego” endometrium nie jest w stanie prawidłowo odpowiedzieć na progesteron.

Ciało żółte osiąga szczyt aktywności wydzielniczej około siódmego do ósmego dnia po owulacji, co odpowiada dwudziestemu pierwszemu do dwudziestego drugiego dnia typowego cyklu. Jeśli nie dojdzie do zapłodnienia i zagnieżdżenia zarodka, ciało żółte nie otrzymuje sygnału podtrzymującego w postaci ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG) i rozpoczyna się jego regresja. Ciało żółte stopniowo zmniejsza produkcję zarówno progesteronu, jak i estradiolu, przechodząc w strukturę bliznowatą zwaną ciałkiem białawym.

Menstruacja – złuszczenie endometrium i początek nowego cyklu

Spadek stężenia progesteronu i estradiolu w końcowej fazie lutealnej pozbawia endometrium wsparcia hormonalnego niezbędnego do utrzymania jego rozbudowanej struktury. Konsekwencje tego spadku są

wieloetapowe i prowadzą ostatecznie do złuszczenia warstwy czynnościowej endometrium.

Jednym z pierwszych efektów jest skurcz tętnic spiralnych zaopatrujących endometrium. Naczynia te, szczególnie wrażliwe na wahania hormonalne, reagują na spadek progesteronu intensywnym skurczem, co prowadzi do niedokrwienia warstwy czynnościowej. Równocześnie w tkance endometrium wzrasta produkcja prostaglandyn – substancji o działaniu prozapalnym i naczynioskurczowym – oraz metaloproteinaz macierzy (MMP), enzymów rozkładających białka strukturalne tkanki łącznej. Prostaglandyny nasilają skurcze tętnic spiralnych i wywołują skurcze mięśniówki macicy, które są odczuwane jako bóle menstruacyjne.

Niedokrwienie i enzymatyczne trawienie macierzy zewnątrzkomórkowej prowadzą do rozpadu warstwy czynnościowej endometrium. Następuje pęknięcie ścian tętnic spiralnych, co powoduje krwawienie do tkanki endometrium. Fragmenty rozpadającego się endometrium, zmieszane z krwią i wydzieliną gruczołów, tworzą płyn menstruacyjny, który jest usuwany z macicy przez szyjkę i pochwę. Krwawienie miesięczkowe trwa przeciętnie od trzech do siedmiu dni, a łączna objętość utraconej krwi wynosi zwykle od dwudziestu do osiemdziesięciu mililitrów.

Warstwa podstawna endometrium, zaopatrywana przez oddzielny układ naczyniowy (tętnice proste), nie ulega złuszczeniu i stanowi źródło regeneracji błony śluzowej w kolejnym cyklu. Już w trakcie trwającego jeszcze krwawienia miesięczkowego rozpoczyna się naprawa nabłonka pod wpływem rosnącego stężenia estrogenu z nowo rekrutowanych pęcherzyków jajnikowych. Pierwszy dzień krwawienia jest konwencjonalnie uznawany za pierwszy dzień nowego cyklu, choć z biologicznego punktu widzenia procesy prowadzące do kolejnej owulacji rozpoczynają się jeszcze przed ustaniem menstruacji.

Zmiany poziomu estrogenu w ciągu cyklu – wartości orientacyjne

Stężenie estradiolu we krwi podlega charakterystycznym wahaniom w przebiegu typowego dwudziestoosmio-dniowego cyklu. Wartości te są orientacyjne i mogą różnić się w zależności od laboratorium, metody oznaczania oraz indywidualnych cech organizmu.

Na początku fazy folikularnej, w pierwszych dniach cyklu, stężenie estradiolu jest niskie i wynosi przeciętnie od dwudziestu do pięćdziesięciu pikogramów na mililitr (pg/ml). W miarę dojrzewania pęcherzyka dominującego poziom estradiolu stopniowo rośnie. Około siódmego do dziesiątego dnia cyklu następuje przyspieszenie tego wzrostu, a stężenie osiąga wartości od stu do dwustu pikogramów na mililitr. Szczyt estradiolu przypada na okres bezpośrednio poprzedzający owulację – najczęściej między dwunastym a czternastym dniem cyklu – kiedy stężenie może wynosić od dwustu do czterystu pikogramów na mililitr, a u niektórych kobiet przekraczać nawet pięćset pikogramów na mililitr.

Po owulacji stężenie estradiolu gwałtownie spada, osiągając przejściowe minimum. Następnie, w środkowej fazie lutealnej, pojawia się drugi, niższy szczyt estradiolu, związany z aktywnością ciała żółtego. Stężenie w tym okresie wynosi przeciętnie od stu do dwustu pikogramów na mililitr, nie osiągając jednak wartości przedowulacyjnych. W końcowej fazie lutealnej, wraz z regresją ciała żółtego, stężenie estradiolu ponownie obniża się do wartości zbliżonych do wczesnofolikularnych – poniżej pięćdziesięciu pikogramów na mililitr.

Warto zaznaczyć, że podane wartości dotyczą estradiolu całkowitego we krwi i mogą być wyrażane w różnych jednostkach – obok pikogramów na mililitr stosuje się pikomole na litr (pmol/l), przy czym współczynnik przeliczeniowy wynosi około 3,67 (1 pg/ml odpowiada 3,67 pmol/l). Poszczególne laboratoria mogą podawać nieco odmienne zakresy referencyjne w zależności od stosowanej metody analitycznej.

Odczuwalne zmiany w ciele związane z wahaniami estrogenu

Wahania stężenia estrogenu w przebiegu cyklu menstruacyjnego przekładają się na szereg zmian fizjologicznych, które mogą być zauważalne w codziennym funkcjonowaniu. Znajomość tych zmian pozwala lepiej rozumieć sygnały płynące z organizmu i odróżniać prawidłowe wahania od stanów wymagających konsultacji lekarskiej.

Śluz szyjkowy jest jednym z najbardziej czytelnych wskaźników poziomu estrogenu. Na początku cyklu, przy niskim stężeniu estradiolu, śluz jest skąpy, gęsty i lepki lub praktycznie nieobecny. W miarę wzrostu poziomu estrogenu w fazie folikularnej śluz staje się coraz obfitszy, bardziej wodnisty i przejrzysty. Tuż przed owulacją, przy najwyższym stężeniu estradiolu, śluz szyjkowy przyjmuje charakterystyczną konsystencję przypominającą surowe białko jajka – jest rozciągliwy, przezroczysty i śliski. Ta zmiana ma znaczenie biologiczne: rozrzedzony śluz ułatwia penetrację plemników przez kanał szyjki macicy. Po owulacji, gdy dominację przejmuje progesteron, śluz ponownie gęstnieje i staje się nieprzepuszczalny dla plemników.

Temperatura bazalna ciała, mierzona bezpośrednio po przebudzeniu, przed podjęciem jakiejkolwiek aktywności, wykazuje charakterystyczny wzorzec w przebiegu cyklu. W fazie folikularnej, pod wpływem estrogenu, temperatura bazalna utrzymuje się na niższym poziomie – przeciętnie między 36,1 a 36,4 stopnia Celsjusza. Estrogen wywiera bowiem działanie obniżające punkt nastawczy temperatury ciała w podwzgórze. Po owulacji progesteron powoduje przesunięcie tego punktu w górę, czego efektem jest wzrost temperatury bazalnej o około 0,2 do 0,5 stopnia Celsjusza. Podwyższona temperatura utrzymuje się przez całą fazę lutealną i obniża się wraz ze spadkiem progesteronu tuż przed menstruacją lub utrzymuje się w przypadku zajścia w ciążę.

Gruczoły piersiowe reagują na wahania hormonalne w sposób zależny od fazy cyklu. W fazie folikularnej, gdy estrogen dominuje, piersi są

zwykle miękkie i nietkliwe. W fazie lutealnej, pod wpływem łącznego działania progesteronu i estrogenu, tkanka gruczołowa piersi może ulegać obrzękowi. Retencja płynów w tkance piersi prowadzi do uczucia napięcia, pełności i zwiększonej wrażliwości na dotyk. Objawy te nasilają się zwykle w ostatnim tygodniu przed menstruacją i ustępują wraz z rozpoczęciem krwawienia i spadkiem stężenia obu hormonów.

Poziom energii i ogólne samopoczucie fizyczne również podlegają wpływowi wahań estrogenowych. W pierwszych dniach cyklu, przy niskim stężeniu estradiolu, poziom energii bywa niższy. W miarę wzrostu estradiolu w fazie folikularnej wiele kobiet odczuwa stopniowy wzrost witalności, który osiąga maksimum w okolicach owulacji. Estrogen wpływa na ten stan między innymi poprzez oddziaływanie na metabolizm glukozy, wrażliwość insulinową i produkcję neuroprzekazników. W fazie lutealnej, szczególnie w jej końcowym okresie, gdy stężenia obu hormonów spadają, poziom energii może ponownie się obniżyć. Intensywność tych wahań jest zmienna osobniczo – u części kobiet różnice są ledwie zauważalne, u innych wyraźnie wpływają na codzienną aktywność.

2. Hormony w równowadze

