

Środowisko a gospodarka hormonalna u kobiet

*Environment
and hormone
(im)balance in
women*

część 1

**Przyczyny zmienności
w stężeniach
hormonów płciowych**

*Causes of variation in the
concentration of sex hormones*

część 2

**Zaburzenia
w metabolizmie
estrogenów
i ich konsekwencje**

*Dysfunctions in estrogens
metabolism and their
consequences*

Ekologiczne i ewolucyjne przyczyny zmienności w stężeniach hormonów płciowych

Grażyna Jasieńska^{1*}

Streszczenie

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

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

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

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

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

Abstract

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

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

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

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

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

Wprowadzenie

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

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

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

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

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

Czynniki ontogenetyczne

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

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

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

Czynniki stylu życia w dorosłości

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

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

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

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

Czynniki genetyczne

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

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

Interakcje czynników

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

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

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

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

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

Spojrzenie ewolucyjne na zmienność w stężeniach hormonów

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

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

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

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

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

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

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

Zagadnienia metodologiczne

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

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

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

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

Znaczenie badań ekologii reprodukcyjnej

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

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

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

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

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

Literatura

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

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

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