

Nieuwsbrief: Hormonale stoornissen en menopauze

Uit een recent onderzoek van de Belgische Vereniging voor Menopauze blijkt dat twee op de drie huisartsen moeite heeft om zijn of haar patiënten een antwoord te bieden op vragen over de menopauze, de gevolgen en de behandeling ervan. Eén van de redenen die artsen hiervoor het vaakst aanhalen is een tekort aan opleiding op dit vlak, wat op zich niet zo verwonderlijk is. Ons hormonaal systeem is namelijk erg uitgebreid en complex. Het is opgebouwd uit heel wat endocriene klieren die elk hun specifieke hormonen produceren en zo dit systeem onder controle houden. De hoofdregelaar in dit systeem is de hypothalamus, die hormonale signalen uitstuurt naar de hypofyse. Hierdoor wordt de hypofyse aangezet tot het produceren van specifieke hormonen waardoor andere endocriene klieren in het lichaam (de schildklier, thymus, bijnieren, pancreas, nieren en gonaden) mee in actie komen.

Verschillende hormonale pathways zijn slechts gedurende een bepaalde periode van het leven actief. Het mooiste voorbeeld hiervan is de vruchtbare periode van de vrouw, die op gang komt in de puberteit als gevolg van beginnende oestrogeenproductie en eindigt bij de menopauze, waardoor de eierstokken geen oestrogenen meer produceren.^{1,2}

1. Oestrogeen receptoren: Niet zomaar één hormonale receptor

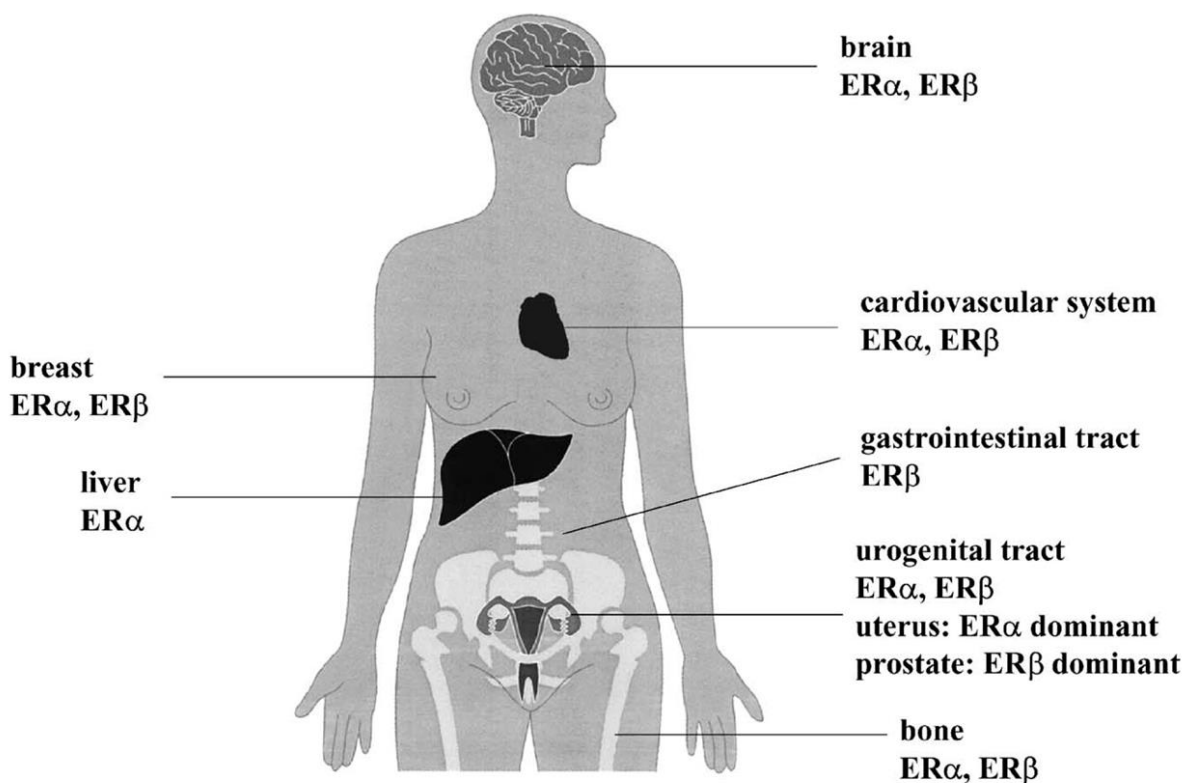
Oestrogeenreceptoren in het lichaam en de link met (menopauzale) klachten

Het plotse wegvallen van de oestrogeenproductie bij vrouwen in de overgang gaat vaak gepaard met heel wat verschillende soorten klachten zoals opvliegers ('hot flushes'), gewrichtspijn, stemmingswisselingen,... De diverse oorsprong van deze klachten hoeft niet te verwonderen als we kijken naar de werking van oestrogenen en de distributie van de oestrogeen receptoren in het menselijk lichaam. De expressie van deze receptoren is namelijk niet enkel beperkt tot de hormonale weefsels aangezien oestrogenen ook een belangrijke werking hebben voor andere orgaansystemen (Figuur 1).³ Bij het wegvallen van de oestrogeenproductie in de menopauze vallen ook deze andere processen stil en gaat het lichaam protesteren.²

Wat daarnaast ook van groot belang is voor de werking van oestrogenen zijn de soorten oestrogeen receptoren in het lichaam: oestrogeen receptor alfa ($ER\alpha$) en oestrogeen receptor bèta ($ER\beta$). Zo zijn voor deze receptoren onder andere in het cardiovasculair systeem duidelijke verschillen beschreven, waar $ER\alpha$ een rol speelt in bescherming tegen atherosclerose en $ER\beta$ genen aanstuurt die van belang zijn voor de elasticiteit van de bloedvaten en bijgevolg ook voor de regulatie van de bloeddruk.⁴ Het feit dat endogeen geproduceerde oestrogenen vooral een stimulerende activiteit uitoefenen op $ER\alpha$ en te weinig op $ER\beta$ kan een verklaring zijn voor het feit dat hypertensie een grotere cardiovasculaire risicofactor is voor vrouwen dan voor mannen.⁵

Oestrogeenreceptoren in hormonale weefsels

Het verschil tussen de twee oestrogeenreceptoren is uiteraard ook aanwezig in andere weefsels. Een belangrijk onderscheid is te maken bij de hormonale weefsels, waar stimulatie van ER α vooral proliferatief werkt terwijl ER β voornamelijk anti-proliferatieve en beschermende effecten teweeg brengt.⁶ Bepaalde fyto-oestrogenen (selectieve oestrogeen receptor modulatoren of SERM's) zijn in dit opzicht uiterst interessant aangezien deze een hogere affiniteit hebben voor ER β en door hun modulerende werking ook andere acties kunnen induceren via oestrogeen receptor gemedieerde signaal transductie.^{3,6,7}



Figuur 1: Distributie van oestrogeen receptor alpha (ER α) en beta (ER β) in het menselijk lichaam. Oestrogeen receptoren komen niet enkel tot expressie in de hormonale weefsels maar hebben ook hun functie in andere organen zoals de hersenen, het cardiovasculair systeem, de lever, het gastrointestinaal systeem en bij de groei en onderhoud van het bot. Figuur overgenomen uit Pearce et al.³

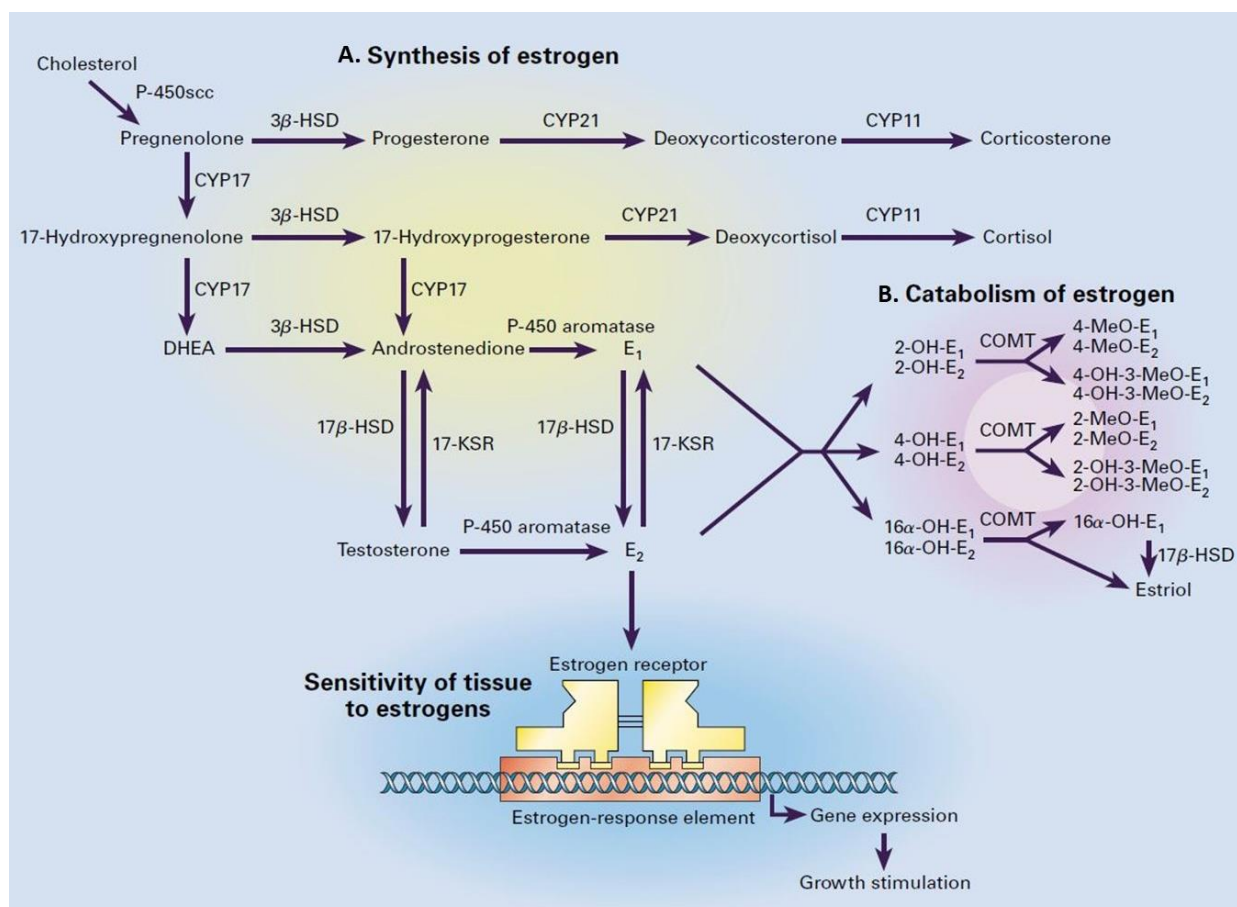
2. Het metabolisme van oestrogenen biedt naast problemen ook vaak de oplossing

Door het nauw verband tussen oestrogenen en het risico op ziekten zoals vb. borstkanker is het belangrijk om de variabelen in de oestrogeen homeostase te onderzoeken (nl. de synthese, de metabolisatie van oestrogenen en de gevoeligheid van de hormonale weefsels).

Pre- en postmenopauzale aanmaak van oestrogenen

Voor de aanmaak van oestrogenen zijn er twee belangrijke bronnen. Enerzijds cholesterol, wat als voorloper van oestrogenen wordt gebruikt bij productie in de eierstokken van premenopauzale vrouwen (Figuur 2A). Anderzijds kunnen oestrogenen ook door andere organen aangemaakt worden, vooral in de bijnieren en vetten, maar hier is dit enkel mogelijk uit testosteron en door de inwerking van het aromatase enzym. Deze route voor oestrogeen aanmaak is van groot belang bij postmenopauzale vrouwen door het wegvallen van de productie in de eierstokken.⁸

Aangezien in de menopauze de aanmaak van oestrogenen beperkt is tot deze andere organen, kunnen verstoringen in de oestrogeen balans veel sneller optreden en leiden tot menopauzale klachten.² Een bekend voorbeeld is een menopauzale vrouw met chronische stress. In dit geval wordt de bijnier voortdurend gestimuleerd tot het aanmaken van cortisol en adrenaline waardoor andere pathways op de achtergrond komen en de oestrogeenaanmaak in het gedrang komt.



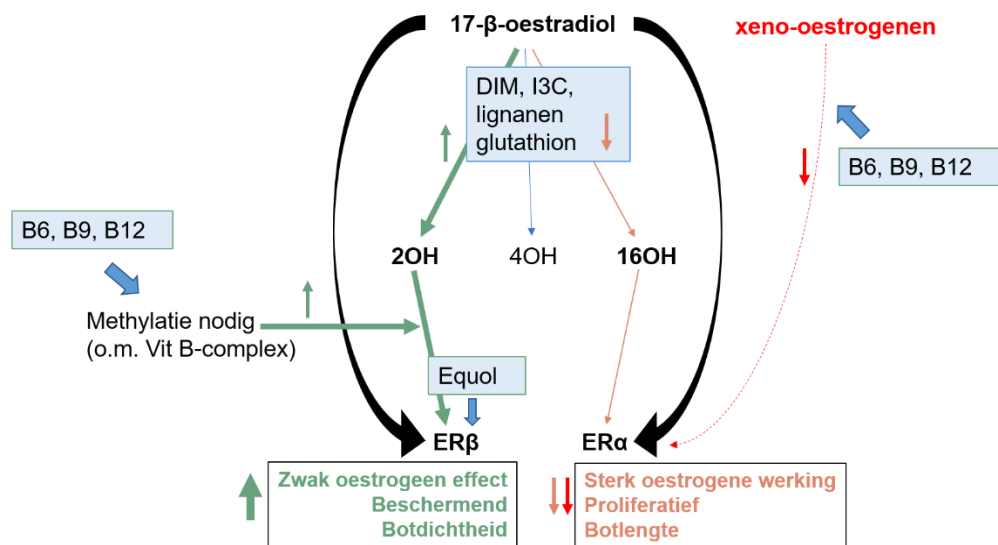
Figuur 2: Het oestrogeen metabolisme. Een goede samenwerking tussen aanmaak (synthese) en afbraak (katabolisme) van oestrogenen is essentieel voor het behoud van een juist hormonaal evenwicht. Figuur overgenomen uit Clemons et al.⁹

De afbraak en metabolisatie van oestrogenen stimuleren voorkomt hyperoestrogenisme

Elke dag maakt het lichaam oestrogenen aan. De ene dag al meer dan de andere, wat bij vrouwen natuurlijk sterk afhankelijk is van hun menstruele cyclus. De meest actieve vormen van oestrogeen zijn oestron (E1) en oestradiol (E2), ook wel 17 β -estradiol genoemd. Afhankelijk van de noden van het lichaam worden zij ook voortdurend terug afgebroken (katabolisme) voor het behoud van een goede oestrogeenbalans (Figuur 2B).

Bij de afbraak van oestrogenen worden, afhankelijk van welk enzym in actie komt, drie verschillende metabolieten gevormd: 2-hydroxy-oestrogeen (2-OHE), 4-hydroxy-oestrogeen (4-OHE) en 16-hydroxy-oestrogeen (16-OHE) (Figuur 2B en Figuur 3).⁹ Uit onderzoek blijkt dat 16-OHE een potente oestrogene activiteit bezit, terwijl 2-OHE slechts een zwakke oestrogene werking heeft of mogelijks zelfs antioestrogeen werkt eens het gemethyleerd wordt.^{9,10}

Bijgevolg is een gezonde 2-OHE/16-OHE ratio essentieel voor het behoud van een goede oestrogeen balans in het lichaam. De ratio 2-OHE/16-OHE zou volgens sommigen een goede merker kunnen zijn voor het risico op borstkanker.¹⁰ Deze veronderstelling wordt onder andere ondersteund door studies die aantonen dat **bestanddelen uit broccoli (indole-3-carbinol, I3C en di-indolylmethaan, DIM) en lijnzaad (lignanen) deze ratio positief kunnen beïnvloeden** (Figuur 3) en hierdoor het risico op borstkanker mogelijks verlaagt.¹¹ De andere metaboliet, 4-OHE, wordt in beperkte mate gevormd maar wanneer de metabolisatie en excretie van oestrogenen niet optimaal verloopt kan 4-OHE omgezet worden in 3,4-quinones, die potentieel carcinogeen zijn.¹²



Figuur 3: Een correcte metabolisatie van oestrogenen is essentieel voor een gezonde oestrogene balans. Stoffen zoals DIM, I3C en lignanen stimuleren de oestrogeen metabolisatie richting een positieve 2-OHE/16-OHE ratio. B-vitamines zijn nodig om de methylatiecapaciteit te ondersteunen en de oestrogenen volledig te kunnen metaboliseren.

Zoals reeds hierboven aangehaald is de methylering van 2-OHE een noodzakelijke stap opdat deze metaboliet zijn antioestrogene werking kan uitoefenen (Figuur 3).⁹ Indien de ratio 2-OHE/16-OHE gunstig is, kunnen zich dus toch nog problemen voordoen als gevolg van een verstoorde metabolisatie van oestrogenen door een tekort aan methylatoren. In dit geval zal ook het 4-OHE niet langer gemethyleerd kunnen worden, waardoor dit niet correct uitgescheiden wordt en 3,4-quinones kan vormen.¹²

Een tekort aan methylendonoren kan te wijten zijn aan een verhoogde methylatienood in het lichaam:

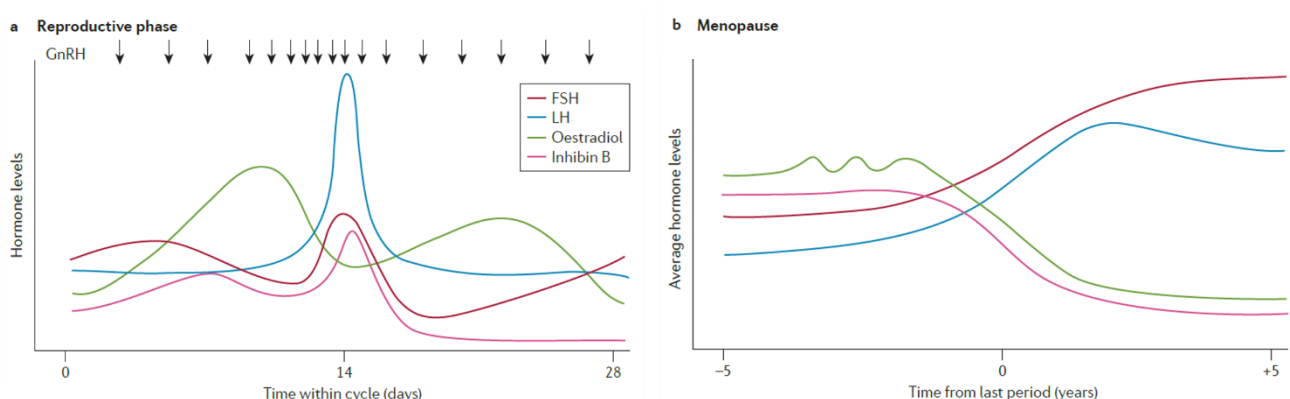
- Door overmatige blootstelling aan xeno-oestrogenen, die via methylatie gemetaboliseerd worden om ze uit het lichaam te kunnen verwijderen.
- Door een chronische stresssituatie, waarbij de verhoogde aanmaak van cortisol, adrenaline en noradrenaline extra methylendonoren vereist voor hun inactivatie.

Hierdoor kan het catechol-o-methyltransferase (COMT) de methylatie van de verschillende oestrogeenmetabolieten niet uitvoeren, waardoor deze opstapelen in het lichaam en een situatie optreedt die men 'hyperoestrogenisme' noemt. Deze situatie kan enkel gecorrigeerd worden mits ondersteuning van de methionine metabolisme pathway (vit. B6, B9, B12 en cofactoren), die het lichaam terug van methylendonoren kan voorzien.¹³

3. Factoren die leiden tot menopauze en menopauzale klachten

De oorzaak van de overgang naar menopauze is te vinden bij de hypothalamus. Tijdens het ouder worden zorgen leeftijdsgebonden modificaties in de hypothalamus ervoor dat deze steeds minder gevoelig wordt voor oestrogenen.² Een belangrijke factor die hiertoe bijdraagt zijn uiteraard de hoge oestrogeen levels in de perimenopauzale periode.¹⁴ Het feit dat de hypothalamus ongevoelig wordt door deze verhoogde oestrogeen levels verklaart waarom bepaalde klachten (zoals hot flushes en nachtelijk zweten) reeds tijdens de perimenopauzale periode zo frequent zijn.¹⁵

Een bijkomend gevolg is dat de hypofyse continu hoge hoeveelheden FSH en LH aanmaakt, waardoor de normale fluctuatie in de levels van deze hormonen wegvalt, de menstruele cyclus niet verder kan onderhouden worden en ook de oestrogeenproductie door de ovaria wegvalt (Figuur 4).² Het is net die afwezigheid van oestrogenen die in de postmenopauzale vrouw tal van klachten veroorzaakt aangezien oestrogeenreceptoren in diverse weefsels niet meer gestimuleerd kunnen worden (zie ook deel 1 paragraaf 'Oestrogeenreceptoren in het lichaam en de link met (menopauzale) klachten').



Figuur 4: Hormonale veranderingen van de reproductieve naar de peri- en postmenopauzale periode. a) De hormonale levels zijn sterk gereguleerd in de reproductieve periode voor het correct onderhouden van de menstruele cyclus. b) In de peri- en postmenopauzale periode vallen deze fluctuaties weg door ongevoeligheid van de hypothalamus en de eierstokken voor deze feedback stimuli. Hierdoor komt de vrouw in de menopauze, die gekarakteriseerd wordt door hoge FSH en LH levels en een minimale hoeveelheid aan oestrogenen in het lichaam. Figuur overgenomen uit Davis et al.²

Referenties

1. Clarkson, J. *et al.* (2009) **Postnatal Development of an Estradiol-Kisspeptin Positive Feedback Mechanism Implicated in Puberty Onset.** *Endocrinology* 150(7); 3214–3220.
2. Davis, S. R. *et al.* (2015) **Menopause.** *Nat. Rev. Dis. Prim.* 115004.
3. Pearce, S. T. & Jordan, V. C. (2004) **The biological role of estrogen receptors α and β in cancer.** *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 50(1); 3–22.
4. Vitale, C. *et al.* (2010) **Gender differences in the cardiovascular effects of sex hormones.** *Fundam. Clin. Pharmacol.* 24(6); 675–685.
5. Regitz-Zagrosek, V. (2006) **Therapeutic implications of the gender-specific aspects of cardiovascular disease.** *Nat. Rev. Drug Discov.* 5(5); 425–439.
6. Hsieh, C.-J. *et al.* (2018) **Molecular Mechanisms of Anticancer Effects of Phytoestrogens in Breast Cancer.** *Curr. Protein Pept. Sci.* 19(3); 323–332.
7. Kuiper, G. G. *et al.* (1998) **Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta.** *Endocrinology* 139(10); 4252–63.
8. Nelson, L. R. & Bulun, S. E. (2001) **Estrogen production and action.** *J. Am. Acad. Dermatol.* 45(3 Suppl); S116–24.
9. Clemons, M. & Goss, P. (2001) **Estrogen and the risk of breast cancer.** *N. Engl. J. Med.* 344(4); 276–85.
10. Kabat, G. C. *et al.* (2006) **Estrogen metabolism and breast cancer.** *Epidemiology* 17(1); 80–88.
11. Laidlaw, M. *et al.* (2010) **Effects of a breast-health herbal formula supplement on estrogen metabolism in pre- and post-menopausal women not taking hormonal contraceptives or supplements: A randomized controlled trial.** *Breast Cancer Basic Clin. Res.* 4(1); 85–95.
12. Cavalieri, E. L. *et al.* (2017) **Critical depurinating DNA adducts: Estrogen adducts in the etiology and prevention of cancer and dopamine adducts in the etiology and prevention of Parkinson's disease.** *Int. J. cancer* 141(6); 1078–1090.
13. Huang, S. (2002) **Histone methyltransferases, diet nutrients and tumour suppressors.** *Nat. Rev. Cancer* 2(6); 469–76.
14. Prior, J. C. (1998) **Perimenopause: The Complex Endocrinology of the Menopausal Transition.** *Endocr. Rev.* 19(4); 397–428.
15. Weiss, G. *et al.* (2004) **Menopause and Hypothalamic-Pituitary Sensitivity to Estrogen.** *JAMA* 292(24); 2991.