

Rola estrogenów w rozwoju neuropatii jaskrowej

The role of estrogen in the development of glaucomatous optic neuropathy

Anna Wójtowiec¹, Paweł Wójtowiec², Marta Misiuk-Hojło¹

¹ Katedra i Klinika Okulistyki Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło

² Oddział Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Dolnośląski Szpital Specjalistyczny im. T. Marciniaka, Centrum Medycyny Ratunkowej we Wrocławiu
Ordynator: dr n. med. Jerzy Pacholski

Streszczenie: Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych pozwoliły ustalić, że różnice hormonalne obojga płci i zmienność stężeń hormonów we krwi na różnych etapach życia kobiet odgrywają istotną rolę w patogenezie jaskry. Pomimo to pozostaje wiele zagadnień, które należałoby pogłębić. Należy zatem ocenić, które hormony i w jakim stopniu mają wpływ na pojawienie się tej choroby i jej przebieg, oraz czy terapia z wykorzystaniem hormonów przyniosłaby oczekiwane rezultaty w leczeniu przeciwjaskrowym. Już sama analiza cyklu miesięczkowego kobiet miesiączkujących regularnie bez patologii nerwu wzrokowego pozwala zauważyć wpływ zmian stężeń hormonów płciowych we krwi na różnych etapach cyklu na topografię nerwu wzrokowego.

Tym bardziej ingerencja w naturalne procesy hormonalne – w postaci doustnej antykoncepcji lub hormonalnej terapii zastępczej – nie pozostaje bez wpływu na ryzyko wystąpienia jaskry u kobiet. W przypadku pacjentek poddanych chirurgicznemu zabiegowi obustronnego usunięcia jajników nie wykazano jego korelacji z wystąpieniem choroby, gdyż badane wartości nie okazały się statystycznie istotne.

Ciąża to szczególny stan, w którym działania niepożądane leków mogą mieć wpływ nie tylko na kobietę, lecz także na rozwijający się płód. Badania dostarczające istotnej wiedzy na temat jaskry i czynników wpływających na jej wystąpienie, rozwój czy leczenie nie muszą być prowadzone jedynie z udziałem pacjentów. Bogatą bazą informacji są wyniki badań prowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych. Oba doświadczenia przedstawione w niniejszym opracowaniu dowodzą neuroprotektoryjnego działania estrogenów na nerw wzrokowy przy podwyższonym ciśnieniu wewnątrzgałkowym.

Słowa kluczowe: estrogen, płeć, jaskra, ciśnienie wewnątrzgałkowe, ciąża.

Summary: Clinical research findings confirm that sex-based hormonal differences and hormone level fluctuations occurring in women over their entire lifespan play a significant role in the development of glaucomatous optic neuropathy. Nevertheless, many issues have not been addressed yet or have not been analyzed to the appropriate extent. Therefore, it is necessary to identify the hormones affecting the development and clinical course of the disease and quantify their effect, as well as to determine whether the hormone replacement therapy can support glaucoma treatment and ensure its success.

Even in women with regular cycles and without optic nerve pathology, the analysis of menstrual cycle reveals the effect of fluctuations in sex hormone levels on optic nerve topography. Therefore, it seems logical that oral contraception and hormone replacement therapy, which cause even more significant hormonal imbalance, constitute factors modifying the risk of glaucoma by women. It should be noted, though, that the association with hormone-altering treatment and development of glaucoma was not confirmed in women after bilateral ovariectomy, because the observed differences lacked statistical significance.

Pregnancy is unique in a sense that medications administered to the pregnant woman can adversely affect both her and fetal well-being. Fortunately, pertinent research providing substantial data on glaucoma and its risk modifiers, clinical course and treatment does not have to be done in human subjects only. Animal-based research provides an extensive database. Both experiments referred to in this paper confirm the neuroprotective effect of estrogens on the optic nerve with elevated intraocular pressure.

Key words: estrogen, sex, glaucoma, intraocular pressure, pregnancy.

Wstęp

Jaskra pierwotna otwartego kąta (JPOK, ang. Primary Open Angle Glaucoma – POAG), wg WHO druga w odniesieniu do częstości występowania choroba prowadząca do ślepoty społeczeństw krajów rozwiniętych, jest chorobą przewlekłą, która wymaga leczenia do końca życia. Jej istotą jest postępujące i nieodwracalne uszkodzenie nerwu wzrokowego (n. II) przejawiające się zmianami w obrębie jego tarczy i ubytkami w polu widzenia (1).

Na jaskrę w starszym wieku w większości chorują kobiety. Na te dane epidemiologiczne może wpływać wzrost średniej długości życia kobiet (2, 3). Istotne znaczenie mają też różnice w stężeniach

hormonów we krwi u przedstawicieli obojga płci. Celem badań prowadzonych w ośrodkach klinicznych są: ocena, które hormony i w jak dużym stopniu odgrywają rolę w patogenezie jaskry, oraz jakie inne czynniki należy uwzględnić w procesie analizy wpływu hormonów na rozwój neuropatii jaskrowej (4).

Zmiany w cyklu menstruacyjnym

Już sama analiza cyklu miesięczkowego u zdrowych kobiet bez wykrytej patologii n. II pozwala uzyskać wiedzę na temat wpływu zmian w stężeniach we krwi hormonów płciowych na topografię n. II. W badaniu przeprowadzonym z udziałem regularnie miesiącz-

kujących młodych kobiet oceniano tarczę n. II oraz stężenia we krwi estradiolu, progesteronu i hormonu luteinizującego (5). Analizę przeprowadzano 3-krotnie w czasie fazy folikularnej, podczas owulacji i w fazie lutealnej. Wykazano znaczącą korelację między mniejszym stężeniem estradiolu we krwi a zmniejszeniem powierzchni pierścienia nerwowo-siatkówkowego w trakcie fazy lutealnej ($p < 0,001$). W tym okresie cyklu miesięczkowego odnotowano również większy stosunek zagłębienia tarczy nerwu wzrokowego do jej powierzchni (6). Wykorzystanie wyników tego badania może być szczególnie przydatne do monitorowania młodych chorych na jaskrę.

Doustna antykoncepcja hormonalna

Ingerencja w naturalne procesy przemiany krążących we krwi hormonów również nie pozostaje bez wpływu na patogenezę jaskry. Stosowanie doustnej antykoncepcji hormonalnej przez ≥ 5 lat zwiększa ryzyko wystąpienia jaskry o 25% (6). Antykoncepcja, którą po raz ostatni zastosowano 25 lat temu lub jeszcze wcześniej, nie ma związku z jaskrą, która pojawiła się u pacjenta w ciągu ostatnich dwóch lat. Wykazano również zwiększone o 39% ryzyko wystąpienia JPOK u kobiet stosujących antykoncepcję w okresie krótszym niż 10 lat w porównaniu z ryzykiem u tych kobiet, które dotychczas jej nie zastosowały.

Jaskra normalnego ciśnienia natomiast pojawia się częściej u kobiet, u których menarche pojawiła się po 13. roku życia.

Menopauza i hormonalna terapia zastępcza

W celu oceny wpływu przekwitania na powstanie jaskry przeprowadzono prospektywne badanie z udziałem 66417 kobiet. W grupie starszych kobiet (≥ 65 lat) poddano analizie wiek, w którym pojawiła się u nich menopauza. Wyniki dowiodły, że późniejsze wystąpienie menopauzy zmniejsza ryzyko rozwoju JPOK. Okres przekwitania, który przypada na 54. rok życia lub później, skutkuje 47-procentowym zmniejszeniem ryzyka powstania tej choroby w porównaniu do okresu przekwitania, który przypada między 50. a 54. rokiem życia (7). Podobnie zmniejsza to ryzyko zastosowanie terapii estrogenowo-progesteronowej. Stosowanie monoterapii estrogenowej natomiast pozostaje bez wpływu na rozwój choroby (8, 9).

Obserwowano również znaczące statystycznie zwiększenie wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego (Intraocular Pressure – IOP) u kobiet po menopauzie w porównaniu z tymi wartościami u kobiet z grupy kontrolnej, były one dodatkowo skorelowane z wysokim indeksem masy ciała (BMI) (10).

Obustronna owariektomia przed menopauzą

Vajaranant i wsp. przeprowadzili badanie w udziale kobiet przed menopauzą, w tym celu utworzono dwie grupy. Badana grupa składała się z 1044 kobiet poddanych zabiegowi obustronnemu usunięcia jajników, grupa kontrolna natomiast z 1070 kobiet, które temu zabiegowi nie zostały poddane. Jaskrę zdiagnozowano u 147 kobiet z I grupy i u 133 kobiet z II grupy. Analiza wszystkich wyników badań nie dowiodła korelacji zabiegu obustronnego usunięcia jajników z wystąpieniem choroby, gdyż różnice uzyskanych wartości nie są istotne statystycznie. U kobiet z wyodrębnionej grupy, u których obustronne usunięcie jajników przeprowadzono przed 43. rokiem życia, odnotowano 60-procentowy wzrost ryzyka zachorowania na jaskrę. U 11% tych pacjentek zastosowano

terapię estrogenową do czasu, kiedy ukończą 50 lat. Ta terapia nie miała wpływu na wystąpienie choroby (11).

Ciąża a jaskra

Ciąża prowadzi do wielu przejściowych zmian w narządzie wzroku – biochemicznych i strukturalnych. W szczególności odnosi się to do różnic w wartościach IOP na różnych jej etapach. Pierwsze wartości IOP, które są niższe w stanie ciąży niż przed nim, odnotowuje się w 8. tygodniu ciąży. Znaczące obniżenie badanego wskaźnika obserwuje się w 3. trymestrze ciąży, chociaż zmiany są zauważalne już w 2 pierwszych trymestrach (12, 13). W jednym z badań klinicznych zmiany wartości IOP u kobiet ciężarnych obserwowane w pierwszych trzech trymestrach ciąży, w porównaniu do tych samych wartości u kobiet nieciążarnych, przedstawiały się następująco – odpowiednio: $-0,07 \pm 0,23$, $-0,47 \pm 0,18$ oraz $-2,30 \pm 0,38$ mmHg. Co ciekawe opisywane wyżej zjawisko nie pozostaje w związku z nadciśnieniem tętniczym, gdyż u badanych kobiet ciężarnych obarczonych tą chorobą prawidłowość zmniejszania się IOP w czasie pomimo wszystko utrzymuje się na podobnym poziomie (14).

Weinreb i wsp. w badaniu własnym zaobserwowali 10-procentowe obniżenie IOP u zdrowych ciężarnych kobiet pomimo jednoczesnego zwiększenia się centralnej grubości rogówki (Central Corneal Thickness – CCT), które w stanie ciąży jest zjawiskiem fizjologicznym. Analiza przebiegu poszczególnych tygodni ciąży nie dowiodła jej związku ze zmianami CCT (15). Na zmniejszenie wartości IOP ma wpływ wysokie stężenie estrogenów we krwi kobiety w ciąży. Mechanizm ten nie jest do końca poznany (16, 17).

Należy zwrócić szczególną uwagę na terapię jaskry prowadzoną u pacjentek ciężarnych, aby uniknąć ewentualnych niepożądanych działań ubocznych zagrażających rozwijającemu się płodowi (18, 19).

Neuroprotecyjne działanie e2 (17-beta-estradiolu)

Badania, które podjęto w celu oceny ochronnego wpływu 17-beta-estradiolu na funkcje n. II, przeprowadzono na zwierzętach laboratoryjnych.

W pierwszym badaniu z 2007 roku Zhou i wsp. po wykonaniu u myszy DBA/2J owariektomii stworzyli grupę badanych z podskórnym implantem 17-beta-estradiolu i grupę kontrolną bez implantu (20).

Prokai-Tatrai i wsp. natomiast w 2013 roku w badaniu na zwierzętach podawali hipertoniczny roztwór do naczyń nadtwardówki oka i oceniali wzrost IOP. Następnie miejscowo aplikowali estrogeny w postaci kropli do oczu i ponownie mierzyli IOP, oceniając wpływ takiego działania na n. II (21). Wyniki przytoczonych badań potwierdzają neuroprotecyjne działanie estrogenów. Zachęca to do podejmowania dalszych działań w celu wykorzystania tych zaletności w przyszłości (22).

Różnice płciowe na poziomie molekularnym a jaskra

Syntaza tlenu azotu (NOS3) obecna w naczyniach krwionośnych całego ciała, w obrębie n. II i w strukturach drogi odpływu cieczy wodnistej jest enzymem poddanym silnym wpływom estrogenów.

Badając chorych na JPOK, odnotowano różnice płciowe w polimorfizmie pojedynczych nukleotydów (SNPs) receptorów estrogenowych (*ESR2*). Badacze z Rotterdamu wykazali, że polimorfizm

pojedynczych nukleotydów rs1256031 oraz rs4986938 w *ESR2* jest znacząco związany ze wzrostem ryzyka wystąpienia JPOK u mężczyzn, lecz nie u kobiet (23). Interesujące jest natomiast to, że w populacji japońskiej SNPs miał związek z podwyższeniem ryzyka wystąpienia zwiększonego IOP i jaskry właśnie u kobiet. Przyczyna tych różnic nie jest do końca wyjaśniona (24).

Zależność między polimorfizmem pojedynczych nukleotydów a JPOK może być dodatkowo modyfikowana przez hormonalną terapię zastępczą (HTZ). Wykazano bowiem odwrotną korelację między HTZ a podwyższonym IOP u kobiet z genotypem NOS3, który odpowiada za zmniejszoną produkcję tlenku azotu (TT genotyp w T-786C) (25).

Podsumowanie

Celem niniejszego opracowania jest pokazanie istotnego wpływu krążących we krwi estrogenów na ryzyko wystąpienia jaskry. Wyniki opisanych w tej pracy badań potwierdzają, że znaczące wahania stężeń hormonów w poszczególnych stanach fizjologicznych u kobiet, takich jak ciąża i menopauza, mają wpływ na zmiany wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego. Doustna antykoncepcja hormonalna stosowana przez dłuższy czas także zwiększa ryzyko wystąpienia jaskry. Wykazano, że hormonalna terapia zastępcza w postaci monoterapii estrogenowej nie koreluje z jaskrą.

Neuroprotektoryjne działanie estrogenów potwierdzono w badaniach doświadczalnych.

Piśmiennictwo:

- Hutchinson CV, Walker JA, Davidson C: *Oestrogen, ocular function and low-level vision: a review*. J Endocrinol. 2014 Nov; 223(2): R9–18.
- Eisner A: *Sex, eyes, and vision: male/female distinctions in ophthalmic disorders*. Curr Eye Res. 2015 Feb; 40(2): 96–101.
- Wei X, Cai SP, Zhang X, Li X, Chen X, Liu X: *Is low dose of estrogen beneficial for prevention of glaucoma?* Med Hypotheses. 2012 Sep; 79(3): 377–380.
- Vajaranant TS, Nayak S, Wilensky JT, Joslin CE: *Gender and glaucoma: what we know and what we need to know*. Curr Opin Ophthalmol. 2010 Mar; 21(2): 91–99.
- Akar ME, Taskin O, Yucel I, Akar Y: *The effect of the menstrual cycle on optic nerve head analysis in healthy women*. Acta Ophthalmol Scand. 2004; 82(6): 741–745.
- Pasquale LR, Kang JH: *Female reproductive factors and primary open-angle glaucoma in the Nurses' Health Study*. Eye (Lond) 2011; 25(5): 633–641.
- Hulsman CA, Westerdorp IC, Ramrattan RS, Wolfs RC, Witteman JC, Vingerling JR et al.: *Is open-angle glaucoma associated with early menopause? The Rotterdam study*. Am J Epidemiol. 2001; 154(2): 138–144.
- Pasquale LR, Rosner BA, Hankinson SE, Kang JH: *Attributes of female reproductive aging and their relation to primary open-angle glaucoma: a prospective study*. J Glaucoma. 2007; 16(7): 598–605.
- Panchami, Pai SR, Shenoy JP, Kole SB: *Postmenopausal intraocular pressure changes in South Indian females*. J Clin Diagn Res. 2013; 7(7): 1322–1324.
- Newman-Casey PA, Talwar N, Nan B, Musch DC, Pasquale LR, Stein JD: *The potential association between postmenopausal hormone use and primary open-angle glaucoma*. JAMA Ophthalmol. 2014 Mar; 132(3): 298–303.
- Vajaranant TS, Grossardt BR, Maki PM, Pasquale LR, Sit AJ, Shuster LT et al.: *Risk of glaucoma after early bilateral oophorectomy*. Menopause. 2014 Apr; 21(4): 391–398.
- Qureshi IA, Xi XR, Wu XD, Pasha N, Huang YB: *Effect of third trimester of pregnancy on diurnal variation of ocular pressure*. Chin Med Sci J. 1997; 12: 240–243.
- Qureshi IA: *Intraocular pressure: association with menstrual cycle, pregnancy and menopause in apparently healthy women*. Chin J Physiol. 1995; 38: 229–234.
- Phillips CI, Gore SM: *Ocular hypotensive effect of late pregnancy with and without high blood pressure*. Br J Ophthalmol. 1985; 69: 117–119.
- Weinreb RN, Lu A, Beeson C: *Maternal corneal thickness during pregnancy*. Am J Ophthalmol. 1988; 105(3): 258–260.
- Efe YK, Ugurbas SC, Alpay A, Ugurbas SH: *The course of corneal and intraocular pressure changes during pregnancy*. Can J Ophthalmol. 2012; 47: 150–154.
- Akar Y, Yucel I, Akar ME, Zorlu G, Ari ES: *Effect of pregnancy on intra-observer and intertechnique agreement in intraocular pressure measurements*. Ophthalmologica. 2005; 219: 36–42.
- Salim S: *Glaucoma in pregnancy*. Curr Opin Ophthalmol. 2014 Mar; 25(2): 93–97.
- Méndez-Hernández C: *Use of glaucoma medications during pregnancy and breastfeeding*. Arch Soc Esp Oftalmol. 2012 Dec; 87(12): 389–391.
- Zhou X, Li F, Ge J, Sarkisian SR Jr, Tomita H, Zaharia A et al.: *Retinal ganglion cell protection by 17-beta-estradiol in a mouse model of inherited glaucoma*. Dev Neurobiol. 2007; 67(5): 603–616.
- Prokai-Tatrai K, Xin H, Nguyen V, Szarka S, Blazics B, Prokai L et al.: *17-beta-estradiol eye drops protect the retinal ganglion cell layer and preserve visual function in an in vivo model of glaucoma*. Mol Pharm. 2013; 10(8): 3253–3261.
- Hoffman GE, Merchenthaler I, Zup SL: *Neuroprotection by ovarian hormones in animal models of neurological disease*. Endocrine. 2006; 29: 217–231.
- de Voogd S, Wolfs RC, Jansonius NM, Uitterlinden AG, Pols HA, Hofman A, et al.: *Estrogen receptors alpha and beta and the risk of open-angle glaucoma: the Rotterdam Study*. Arch Ophthalmol. 2008 Jan; 126(1): 110–114.
- Pasquale LR, Loomis SJ, Weinreb RN, Kang JH, Yaspan BL, Bailey JC, et al.: *Estrogen pathway polymorphisms in relation to primary open angle glaucoma: an analysis accounting for gender from the United States*. Mol Vis. 2013; 19: 1471–1481.
- Kang JH, Wiggs JL, Rosner BA, Hankinson SE, Abdrabou W, Fan BJ, et al.: *Endothelial nitric oxide synthase gene variants and primary open-angle glaucoma: interactions with gender and postmenopausal hormone use*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010; 51: 971–979.

Praca wpłynęła do Redakcji 17.06.2015 r. (KO-00015-2015)
Zakwalifikowano do druku 03.11.2015 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

lek. Anna Wójtowiec
Klinika Okulistyki
Katedra i Klinika Okulistyki Uniwersytetu Medycznego
we Wrocławiu
ul. Borowska 213
50-556 Wrocław
e-mail: anna.wojtowiec@gmail.com
lek. Paweł Wójtowiec
Oddział Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych
DSS im. T. Marciniaka
ul. gen. A. E. Fieldorfa 2
50-996 Wrocław
e-mail: pwojtowiec@gmail.com