

Oestrogeen: meer dan een vruchtbaarheidshormoon

Het steroidhormoon oestrogeen is vooral bekend vanwege de bijdrage aan de ontwikkeling van vrouwelijke geslachtskenmerken en vruchtbaarheid. Oestrogeen is echter meer dan een vruchtbaarheidshormoon. Het hormoon circuleert als signaalmolecuul door het hele lichaam en heeft een effect op de meeste orgaansystemen, waaronder het brein, hart en bloedvaten, de borst en voortplantingsorganen, het immuunsysteem, de blaas, lever, huid en botten. De oestrogeenproductie daalt naarmate de menopauze nadert. Hierdoor valt de beschermende werking van het hormoon deels weg, met als gevolg een hoger risico op verschillende gezondheidsklachten voor de vrouw. Een pleidooi om de vrouwelijke gezondheid breed te bezien. In dit artikel belichten we de rol van oestrogeen, met speciale aandacht voor de functie van oestrogeen in het brein.

OESTROGEEN IS EEN hormoon dat zowel bij mannen als vrouwen voorkomt, maar bij vrouwen in sterkere mate. Het wordt bij hen aangemaakt in de eierstokken, bijniere en vetweefsel en tijdens de zwangerschap in de placenta. Ook mannen produceren oestrogeen. Onder invloed van het enzym aromatase wordt testosteron omgezet in oestrogeen in de teelballen, botten en vetweefsel. Oestrogeen reguleert het libido en de erectie en is belangrijk voor de aanmaak van zaadcellen. Er zijn verschillende soorten oestrogenen. De belangrijkste natuurlijke oestrogenen zijn 17β -oestradiol (estradiol, E2), oestriol (estriol, E3) en oestron (estron, E1). 17β -Oestradiol is biologisch het meest actieve oestrogeen en wordt vooral aangetroffen bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Oestriol domineert bij zwangere vrouwen en

het zwakkere oestron zien we vooral bij vrouwen na de menopauze.

Werking

Oestrogenen behoren tot de steroidhormonen. Dat betekent dat ze vetachtige eigenschappen hebben en door het membraan van de cel kunnen bewegen. Na aanmaak circuleert oestrogeen in het lichaam als vrij hormoon (ongeveer 2%) of gebonden aan eiwit (98%), zoals het transporteiwit Sex Hormone Binding Globuline (SHBG) of albumine. Als vrij oestrogeen in de cel komt, bindt het zich vervolgens in het cytoplasma aan de nucleaire oestrogeenreceptor-alfa of -beta (ER α of ER β). Het geactiveerde oestrogeen-receptorcomplex gaat vervolgens de celkern binnen en induceert DNA-transcriptie door binding aan nucleotidesequenties die bekend staan als oestrogeen-responselementen (ERE).

Dit is uiteindelijk de 'boodschap' van het hormoon, waarna een fysiologische respons volgt. De oestrogeenhor-moonspiegels in het lichaam worden gereguleerd door negatieve feedback van oestrogeen op de hypothalamus en hypofyse. De verschillende effecten van oestrogeen kunnen verklaard worden door functionele verschillen in de twee oestrogeenreceptoren, waarbij de ER α /ER β -ratio met de leeftijd verandert.¹

Functie

Het signaalmolecuul oestrogeen coördineert dus op systeemniveau meerdere functies in organen, cellen en genen. In de vrouwelijke fysiologie beïnvloedt oestrogeen in de borst de ontwikkeling van borstklierweefsel tijdens de pubertijd en de ontwikkeling van borstkanalen tijdens de zwangerschap voor de borstvoeding. In de baarmoeder helpt oestrogeen de endometriumcellen te prolifereren in de folliculaire fase van de menstruatiecyclus. Hierdoor wordt de endometriale voering dikker ter voorbereiding op de zwangerschap. Oestrogeen ondersteunt ook de proliferatie van epitheliale mucosacellen van de vagina en de vulva. Neemt oestrogeen af tijdens de overgang, dan kan vulvovaginale atrofie optreden en kunnen symptomen als pijn en droogheid ontstaan. Tijdens de puberteit helpt oestrogeen onder andere bij de ontwikkeling van de lange

beenderen en de fusie van de epifysaire groeischijven.

Oestrogeen beschermt de botten door remming van het effect van osteoclasten. Op cardiovasculair niveau beïnvloedt oestrogeen plasmalipiden; het verhoogt high-density lipoproteïnen (HDL) en triglycerideniveaus en verlaagt low-density lipoproteïnen (LDL) en het totale plasmacholesterol. Oestrogeenafname bij postmenopauzale vrouwen vormt dan ook een risico voor osteoporose en coronaire hartziekten.²

Passage bloed-hersenbarrière

Inmiddels weten we dat oestrogeen de bloed-hersenbarrière passeert en dat de hersenen endogeen oestrogeen produceren uit cholesterol. Oestrogeen is dus ook een cruciale signaalmolecuul in de hersenen. Oestrogeenreceptoren (ER α en ER β) zijn wijd verspreid in de hersenen en zijn aanwezig op neuronen en gliacellen. Ze komen zowel bij mannen als vrouwen tot expressie. De modulerende rol van oestrogeen in de hersenen richt zich onder meer op de neurotransmitterfunctie, het glucose-metabolisme, de mitochondriale functie en synaptogenese. Oestrogeen beschermt tevens tegen neurotoxinen die de productie van vrije radicalen stimuleren, het kan de neuronale productie van β -amyloïde verminderen en het hormoon heeft een antioxidantfunctie.³

Mitochondriale functie

De hersenen vormen slechts 2% van het lichaamsgewicht, maar verbruiken 20% van de lichaamsbrandstof voor de mitochondriale celademhaling en de generatie van ATP. De hersenen zijn dus afhankelijk van een efficiënte mitochondriale functie. De aanwezigheid van ER β in hersenmitochondria benadrukt de rol van oestrogeen bij de regulering van de cellulaire bio-energetica. Aangetoond is dat oestrogeen gunstige effecten heeft op het volledige bio-energetische systeem van de hersenen, van glucosetransport in de cellen tot glycolyse, de citroenzuurcyclus, oxidatieve fosforylering en de ATP-productie. Mitochondriale disfunctie wordt in verband gebracht met leeftijdsgebonden neurodegenera-

tieve aandoeningen, zoals de ziekte van Alzheimer.⁴

Oestrogeen en het cholinerge systeem

Oestrogenen beïnvloeden tevens de hersengebieden die cruciaal zijn voor hogere cognitieve functies, zoals het geheugen, en die betrokken zijn bij neuropsychiatrische aandoeningen, zoals opnieuw de ziekte van Alzheimer. Zo verhoogt oestrogeen de synaptische en dendritische wervelkolomdichtheid in de hippocampus. Oestrogeen induceert tevens een toename van N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-receptoren in hippocampusneuronen. Bij afname van oestrogeen naarmate de leeftijd vordert, worden de hippocampus en de neocortex en de centrale cholinerge functie aangetast. Bij langdurige gebruikers van oestrogeensubstitutie-therapie was bijvoorbeeld een positief effect zichtbaar op de cholinerge neurotransmissie.³

Het serotonerge systeem

In verschillende studies is tevens de relatie tussen oestrogeen en het serotonerge (5-hydroxytryptamine, 5-HT) systeem onderzocht. De oestrogeenreceptor wordt overvloedig tot expressie gebracht in de amygdala, het hersengebied betrokken bij onder meer angst en negatieve gevoelens. Oestrogeen heeft een gunstig effect op de 5-HT-receptordichtheid. Oestrogeen verhoogt, in een dierstudie, ook de tryptofaanhydroxylase-mRNA-spiegels en verlaagt de monoamineoxidase-activiteit in de hersenen. Het lijkt dus dat oestrogeen zowel de synthese van 5-HT kan stimuleren als het katabolisme ervan kan verminderen. Kortdurende oestrogeenvervangingstherapie verhoogde de 5-HT_{2A}-receptordichtheid en moduleerde de leeftijdsgebonden afname van de serotonerge responsiviteit bij gezonde vrouwen. Er is dus toenemend bewijs dat oestrogeen op meerdere niveaus interageert met het 5-HT-systeem. Dit kan aanknopingspunten bieden voor de regulatie van de stemming.³

Metabolisme

Oestrogeenreceptoren komen tot slot ook tot expressie in alle perifere

systemen die betrokken zijn bij het metabolisme. Het hormoon beïnvloedt de distributie van vetweefsel en speelt een rol bij obesitas, insulineresistentie en diabetes. Ook beïnvloedt het de concentraties adipokines leptine, ghreline en adiponectine. Het verlies van oestrogeen tijdens de menopauze leidt tot aanzienlijke veranderingen in veel van deze systemen. Ongunstige metabole profielen, zoals diabetes type 2 en het metabool syndroom, kunnen vervolgens het risico op de ziekte van Alzheimer vergroten.

Het moge inmiddels duidelijk zijn dat de afname van oestrogeen bij vrouwen tijdens de menopauze tot een breed scala van veranderingen leidt in het hele stofwisselingsstelsel van de hersenen en het lichaam en in meerdere hersengebieden en -functies. Oestrogeendeficiëntie speelt dan ook een rol in de etiologie van tal van ziektebeelden.^{3,4}

Hormoonsubstitutie

Bij ernstige menopauzeklachten kan reguliere hormoontherapie worden overwogen met oestrogeen of een combinatie van oestrogeen en progesteron. Dit kan voor sommige vrouwen een goede optie zijn. Hormoontherapie is echter gecontra-indiceerd bij aandoeningen zoals borstkanker (al dan niet in het verleden), hart- of leveraandoeningen, een hoge bloeddruk en baarmoederhalskanker. Ook zijn er diverse nadelen en risico's. Zo is er bij langdurig gebruik een hoger risico op trombose of een embolie, een beroerte, borstkanker, eierstokkanker en galstenen. Ook kan hormoontherapie gepaard gaan met onaangename bijwerkingen zoals migraine, duizeligheid en vocht vasthouden.

Natuurlijke fyto-oestrogenen

Vanwege deze nadelen van hormoontherapie wijken veel vrouwen uit naar een natuurlijke remedie voor hun klachten. Fyto-oestrogenen, zoals isoflavonen, vormen een bekende complementaire therapie ter ondersteuning van symptomen tijdens en na de menopauze. Vanzelfsprekend past het gebruik van isoflavonen in een brede leefstijlaanpak. Zo biedt een

evenwichtig, gevarieerd, hoofdzakelijk plantaardig en gezond voedingspatroon vol biologische groenten, fruit, noten en zaden, peulvruchten, voldoende vette vis en andere zeeproducten, gevogelte en beperkt biologisch vlees een goede voedingsbasis. Roken, het drinken van alcohol en koffie en het eten van gekruid voedsel kunnen beter beperkt of vermeden worden. Een gezond gewicht en een stabiele bloedsuikerspiegel zijn essentiële factoren ter ondersteuning van de menopauze en vrouwelijke gezondheid, net zoals voldoende beweging, ontspanning, een regelmatige nachtrust en het vermijden van stress. En ook het binnenkrijgen van synthetische xeno-oestrogenen wordt het best geminimaliseerd.

Isoflavonen bij oestrogeendeficiëntie

Isoflavonen zijn natuurlijke componenten die voornamelijk voorkomen in sojabonen. De chemische structuur van isoflavonen vertoont sterke gelijkenissen met die van oestradiol. Soja-isoflavonen vertonen een oestrogeen en anti-oestrogeen effect op ER β met een lagere potentie dan oestrogenen. Ook stimuleren isoflavonen de synthese van *sex hormone binding globuline* (SHBG), waardoor veiligheid bij langdurig gebruik wordt verwacht.⁵ Isoflavonen worden ook wel gezien als specifieke oestrogeen receptor regulatoren (SERMs) en kunnen zo een gunstige invloed hebben op het ontstaan en de ontwikkeling van bepaalde ziektes. Een belangrijk aspect bij het gebruik van isoflavonen is dat de fyto-oestrogenen in het lichaam moeten worden omgezet in actieve stoffen, zoals genisteïne of daïdzeïne. Hiervoor moet de spijsvertering goed zijn en moet het darmmicrobioom de juiste micro-organismen bevatten. Als dat niet het geval is, dan kan het lichaam de werkende bestanddelen niet goed benutten en kan het effect minder sterk zijn. Kies bij supplementie dus altijd voor een supplement dat is aangevuld met goedaardige bacteriën zodat er een goede omzetting kan plaatsvinden van daïdzeïne naar equol, de actieve stof.⁶ Equol is een zogenaamde 'postbiotic', een sterke antioxidant en een SERM.



Voordelen van soja-isoflavonen

Onderzoek van meta-analyses⁵ van gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken naar de effectiviteit van soja-isoflavonen bij vasomotorische symptomen en hun bijwerkingen bij postmenopauzale vrouwen, bracht aanzienlijke onderlinge verschillen aan het licht. Doorgaans werden echter een vermindering van de symptomen en een verbetering van de kwaliteit van leven gesignaleerd. Er werden geen bijwerkingen vermeld.⁵ Een andere recente review liet een gunstig effect zien op vasomotorische symptomen van met fyto-oestrogeen verrijkte producten die minimaal 30 mg genisteïne per dag bevatten.⁵ Om de opname te garanderen, werden de soja-isoflavonen gecombineerd met melkzuurbacteriën die de maag en galafscheiding goed passeren.


Isoflavonen oefenden ook een beperkt gunstig effect uit op de cognitie door verhoging van de choline-acetyltransferase enzymen en neurotrofines in de hippocampus en frontale cortex. Dit effect kan verschillen bij vrouwen van verschillende leeftijd, geslacht, etniciteit en menopauzale status en hangt af van de duur van de behandeling. Soja-isoflavonen vertoonden een gunstig effect op het botmetabolisme en lieten een significante afname van het botresorptieproces zien, vooral in combinatie met hormoontherapie. Plaatselijke toepassing van soja-isoflavonen had een goed effect op de vaginale gezondheid en dyspareunie. Ten slotte werd een significant effect

aangetoond van soja-isoflavonen op het lipidenprofiel en de hieraan geassocieerde ontstekingsmarker, met een lager risico op hart- en vaatziekten.⁵ Isoflavonen hadden tevens een gunstig effect op opvliegers, waarbij rekening werd gehouden met het placebo-effect.⁶ Ook was er een gunstige invloed op het verlies van botmineraaldichtheid van de lumbale wervelkolom, op de systolische bloeddruk tijdens de vroege menopauze en op de glykemische controle *in vitro*. Geen overtuigend voordeel werd gevonden van soja-isoflavonen op urogenitale symptomen en cognitie.⁷

Hoog-daïdzeïne en laag-genisteïne

Omdat er ook aanwijzingen zijn dat een hoog gehalte aan genisteïne de ontwikkeling van een al aanwezige hormoongevoelige borstkanker kan bevorderen, gaat de voorkeur uit naar een natuurlijk, niet synthetisch sojakiemextract hoog in daïdzeïne en laag in genisteïne, aangevuld met gunstige bacteriën voor de omzetting naar equol.^{8,9} Soja uit voeding wordt, na de menopauze, het best genuttigd in gefermenteerde vorm.

Conclusies

De afname van oestrogeen tijdens en na de menopauze zorgt voor veranderingen in diverse lichaamssystemen. Meer bewustwording hieromtrent kan voor vrouwen een goede stok achter de deur zijn voor een gezonde leefwijze. Zorgverleners, regulier of complementair, zouden kennis mogen hebben over alle beschikbare benaderingen ter verlichting van menopauzale symptomen. Zodat ze hun patiënten brede informatie kunnen geven die nodig is voor bewuste en weloverwogen keuzes. Zo kan er meer maatwerk komen in de diverse fases van het leven van de vrouw. Het gebruik van isoflavonen is eenvoudig en veilig in gebruik. Ze kunnen een waardig alternatief vormen voor vrouwen die geen hormoontherapie kunnen nemen of voor vrouwen in afwachting van hormoontherapie. 

REFERENTIES

voedingsgeneeskunde.nl/vg-23-5/oestrogeen-meer-dan-een-vruchtbaarheidshormoon