

Östrojen metabolik sendromla indüklenmiş erektil disfonksiyona aracılık eder: Bir tavşan çalışması

Vignozzi L, Filippi S, Comeglio P, et al.
J Sex Med 2014; 11:2890-2902.

Bu çalışmada, östrojenlerin metabolik sendrom (MetS) ile ilişkili erektil disfonksiyon (ED) üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmada yüksek yağ içerikli diyet (HFD) kullanılarak indüklenen MetS hayvan modeli kullanılmıştır. Erkek Yeni Zellanda beyaz tavşanları randomize olarak kontrol veya çalışma gruplarına seçilmiştir. Kontrol grubu standart diyet (RD, n=49), çalışma grubu ise (HFD tavşan n=32) yüksek yağ içerikli diyetle 12 hafta boyunca beslenmiştir. HFD tavşanlarından bir gruba tamoksifen verilmiş (HFD + tamoksifen [0.25mg/kg/gün] n=10). Diğer gruba ise testosteron (T) verilmiştir (HFD + testosteron [30 mg/kg haftada bir im.] n=25). Tüm gruplardan 0 ve 12. haftada glukoz, total kolesterol, trigliseridler, testosteron ve 17 β -estradiol (E2) analizleri için kan örnekleri alınmıştır. Oral glukoz tolerans testi yapılmış ve 12. haftada ortalama arteriyel kan basınçları ölçülmüştür. Denekler sakrifiye edildikten sonra, değişik deney gruplarından korpus kavernozum (CC), seminal vezikül, prostat ve visseral yağ dokuları alınmıştır. Metabolik sendromun etkilerinin değerlendirilmesi için hiperglisemi, yüksek trigliserid, yüksek kolesterol, artmış kan basıncı ve visseral yağ oranlarından bir veya daha fazlasını içeren bir algoritma tasarlanmıştır. Tavşan korpus kavernozum şeritlerinde fenilefrin ile (Phe) kontraktıl cevap ve asetilkolin [Ach] ve sodyum nitroprussid [SNP] ile gevşeme etkileri değerlendirilmiştir. Beş RD tavşandan elde edilen 5 farklı tavşan penis düz kas hücre kültürü yapılmıştır. Tavşan penis düz kası α -düz-kas aktin, vimentin, desminle boyanması ve düz kas morfolojisi göstermesiyle karakterize edilmiştir. Penis düz kası gevşemesi ve kontraktılıtesiyle ilişkili genler gerçek zamanlı PCR [qRT-PCR] ile niceliksel olarak analiz edilmiş (α -düz-kas aktin [α -SMA]; transgelin [SM22]; endotelial nitrik oksit sentaz [eNOS]; nöronal nitrik oksit sentaz [nNOS]; Dimetilarginin dimetilamino-hidrolaz 1 [DDAH1]; guanilil siklaz a1 [GCa1]; guanilil sik-

laz b1 [GCb1]; protein kinaz G 1 [PKG1]; Ras homolog gen ailesi A üyesi [RhoA]; fosfodiesteraz tip 5 [PDE5]).

Tavşanları HFD ile beslemek, hiperglisemi, yüksek trigliseridler, yüksek kolesterol, artmış kan basıncı ve visseral yağ birikimi gibi metabolik değişikliklere neden olmuştur. MetS tavşanlar aynı zamanda azalmış T ve artmış 17 β -E2 plazma seviyelerini de içeren seks steroidi imbalansı ile de karakterizedirler. T değil E2, penis ereksiyonu ile ilişkili genlerle bağımsız ve negatif olarak ilişkili bulunmuştur. E2'nin bir fonksiyonu olarak düz kas ile ilişkili işaretleyiciler azalmış ve incelenen diğer tüm değişkenlerle doğru orantılı olduğu saptanmıştır. Dolaşımda artmış E2 düzeylerinin Ach ile indüklenmiş gevşemeyle negatif ve SNP'ye yanıtızlık ile pozitif ilişkili olduğu görülmüştür. Dolaşımdaki T seviyesi ile Ach ile indüklenmiş gevşeme arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Multivariyatif analizde Ach yanıtızlığı sadece E2'ye bağlı bulunmuştur. HFD tavşanlarda T verilmesinin MetS'i anlamlı derecede iyileştirdiği ve dolaşımdaki E2'yi tamamıyla normal düzeye getirdiği görülmüş. Aksine tamoksifen verilmesinin visseral adipoz dokuyu azalttığı ve T düzeylerini kısmi olarak düzelttiği saptanmıştır. Ach ile indüklenmiş gevşemenin HFD ile ciddi şekilde bozulduğu izlenirken hem T hem de tamoksifen ile kontrol seviyesine yakın şekilde eski haline geldiği izlenmiştir. Düz kas doku kültürlerinde 17 β -E2 α -düz kas aktin, transgelin, and fosfodiesteraz tip 5 sunumlarını azaltmıştır. Bu etki tamoksifen ile tamamen tersine çevrilmiştir. HFD de artan SNP yanıtızlığı T ve tamoksifen ile normalleşmiştir.

Bu çalışmada ilk defa HFD ile indüklenmiş ED'nin düşük T ortamından çok artmış E2 düzeyleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. HFD ile indüklenmiş ED sadece T ile değil aynı zamanda steroid olmayan E2 antagonisti tamoksifen ile kısmi olarak eski haline gelmiştir. Penisteki androjen aracılı olaylara (PDE5 ekspresyonunun regüle edilmesi dahil) T'nin sadece androjen reseptörleri (AR) üzerinde olan

etkilerine değil aynı zamanda antiöstrojenik etkilerinin de etkili olabileceği düşünülmektedir. Buna dayanarak ER α antagonistlerinin erkek erektil disfonksiyonunun tedavisinde bağımsız bir rolü olabilir.

Çeviri

Dr. Kubilay Sabuncu, Doç. Dr. Fatih Tarhan

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Üroloji Kliniği