

DHEAS & ηλικία

39

Κ.Γ. Μιχαλάκης, Σ.Χ. Νικοπούλου και Δ.Α. Αδαμόπουλος

Τμήμα Ενδοκρινολογίας, Διαβήτη και Μεταβολισμού

Γ.Ν.Α. «Ελενα Βενιζέλου»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ηλικιακή εξέλιξη του οργανισμού συνδέεται με καθοριστικές μεταβολές του ενδοκρινικού συστήματος σε όλες τις φάσεις της ζωής και στα δύο φύλα.

Η ανάπτυξη και η ωρίμανση του γεννητικού συστήματος κατά την εφηβεία αποτελεί τυπικό παράδειγμα εξέλιξης που σχετίζεται με την ενεργοποίηση παραμέτρων της ενδοκρινικής λειτουργίας. Ανάλογη σχέση μεταξύ ενδοκρινικού συστήματος και φυσιολογικών λειτουργιών του οργανισμού χαρακτηρίζει και τη μέση-ώριμη ηλικία κατά την οποία. Η προοδευτική έκπτωση βασικών λειτουργιών έχει συνδεθεί, άμεσα ή έμμεσα με τη βαθμιαία ελάττωση της επάρκειας της ορμονοέκκρισης. Στη βαθμιαία αυτή έκπτωση-εξέλιξη του ενδοκρινικού συστήματος συγκαταλέγονται, η σωματοπενία (ελάττωση έκκρισης αυξητικών παραγόντων), η όψιμης έναρξης γοναδική έκπτωση στον άνδρα (ανδροπενία), η διαταραχή της ομοιόστασης της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης, της μελατονίνης, της προλακτίνης αλλά και του κορτικοτρόφου άξονα.

Την τελευταία 20ετία, αναδύεται στο προσκήνιο σαν συνέπεια της αναγνώρισης των υπολειπόμενων εφεδρειών των ορμονών κατά την τρίτη ηλικία, μια προσπάθεια αναστροφής ή σταθεροποίησης της εξέλιξης αυτής, με εφαρμογή θεραπευτικής υποκατάστασης της διαπιστούμενης έλλειψης.

Στα πλαίσια αυτά, το κλινικό ερευνητικό ενδιαφέρον επικεντρώθηκε και στον πιθανό ρόλο των ασθενών επινεφριδιακών ανδρογόνων, όπως η δεϋδροεπιανδροστερόνη (dehydroepiandrosterone-DHEA) και ο θεϊκός της μεταβολίτης (DHEA-S), στην όλη εξέλιξη του φαινομένου της γήρανσης και των συνεπειών της (οστεοπόρωση, κακή φυσική κατάσταση, μεταβολικό σύνδρομο, καρδιαγγειακή νόσος και άλλα). Στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί εκτενώς συσχετίσεις των επιπέδων των ορμονών αυτών με τη γήρανση καθώς οι συγκεντρώσεις τους μειώνονται με την πάροδο της ηλικίας.^{1,2}

Στην ανασκόπηση που ακολουθεί παρουσιάζονται στοιχεία για τον φυσιολογικό ρόλο των δύο ορμονών (DHEA και DHEA-S), τις μεταβολές τους με την ηλικία και τις κλινικές δοκιμασίες για τη χρήση τους στη θεραπευτική ως αγωγή υποκατάστασης.

ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ-ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η DHEA είναι ένα C-19 στεροειδές (5-ανδροστεν-3β-01-19-όνη) που εκκρίνεται από τον φλοιό των επινεφριδίων σε απάντηση στην κορτικοτροπίνη (ACTH). Όπως και για τα άλλα επινεφριδιακά ανδρογόνα, αλατοκορτικοειδή και γλυκοκορτικοειδή, το πρόδρομο μόριο για τη σύνθεσή της είναι η πρεγνενόλονη σε διαδικασία που επάγεται από το κυτόχρωμα P450-17α (CYP 17α). Υδροστεροειδικές σουλφατάσες μετατρέπουν τη DHEA σε DHEA-S. Η πλέον ειδική για τον σκοπό αυτό σουλφατάση είναι η σουλφοτρανσφεράση της DHEA (DHEA-ST), η οποία εκφράζεται στον επινεφριδιακό φλοιό, το ήπαρ και το λεπτό έντερο του ανθρώπου.

Ο επινεφριδιακός φλοιός είναι η κύρια πηγή προέλευσης των DHEA και DHEA-S στην κυκλοφορία. Στις γυναίκες, η σύνθεσή τους λαμβάνει χώρα σχεδόν αποκλειστικά στον φλοιό, ενώ στους άνδρες, το 5% της DHEA-S και το 10-25% της κυκλοφορούσας DHEA εκκρίνονται από τους όρχεις.³ Στην κυκλοφορία, η DHEA-S μπορεί να επαναμεταβολιστεί σε DHEA από σουλφουδρολάσες σε περιφερειακούς ιστούς και στα επινεφρίδια.⁴

Η DHEA και η DHEA-S αποτελούν πρόδρομα μόρια για το 50% των ανδρογόνων στους ενήλικες άνδρες, για το 75% των οιστρογόνων στις προεμμηνοπανσιακές γυναίκες και σχεδόν το 100% των οιστρογόνων στη μετεμμηνοπανσιακή φάση⁵. Εξ αυτών η DHEA έχει 3-10 φορές ισχυρότερη ανδρογονική από ό,τι οιστρογονική δράση, κάτι που προκύπτει από παρατηρήσεις μετά από γοναδεκτομή σε αρσενικά και θηλυκά ποντίκια⁶. Σε μοριακή βάση, οι συγκεντρώσεις της DHEA-S στο περιφερειακό αίμα είναι περίπου 250-500 φορές ψηλότερες από εκείνες της DHEA σε άνδρες και γυναίκες, αντίστοιχα, πράγμα που οφείλεται σε ταχύτερη κάθαρση της DHEA⁷. Η τελευταία έχει χρόνη ημιζωής 1-3 ώρες, ενώ η DHEA-S 10-20 ώρες, καθώς εμφανίζει ισχυρή σύνδεση με την αλβουμίνη⁸.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η DHEA εκκρίνεται ταυτόχρονα με την κορτιζόλη, σε απάντηση στην αποδεσμεύουσα την κορτικοτροπίνη ορμόνη (corticotrophin releasing hormone-CRH) και την ACTH, με συγκεντρώσεις που ακολουθούν νυχθημέριο ρυθμό, ο οποίος αμβλύνεται σε μεγαλύτερη ηλικία. Όμως, η έκκριση της DHEA δεν είναι πάντοτε ανάλογη με αυτήν της κορτιζόλης, όπως έχει παρατηρηθεί σε σύνδρομο Cushing, καρδιακή ανεπάρκεια και σοβαρές συστηματικές νόσους, όπου διατηρείται σε χαμηλότερα συγκριτικά επίπεδα από αυτά της κορτιζόλης^{9,10}. Η DHEA-S εκκρίνεται επίσης από τα επινεφρίδια σαν απάντηση στην ACTH, σε μικρότερο όμως βαθμό από την DHEA και με περιορισμένο νυχθημέριο ρυθμό, κυρίως στους νέους ενήλικες (συμβατό

και με τον αυξημένο χρόνο ημίσειας ζωής)^{11,12}.

Και οι δύο ορμόνες είναι διάχτα κατανεμημένες στο ανθρώπινο σώμα. Από μελέτες σε θηλυκά ποντίκια, φαίνεται ότι οι συγκεντρώσεις τους είναι υψηλές στον εγκέφαλο και ακολουθούν με φθίνουσα σειρά τα επινεφρίδια, ο σπλήνας, οι νεφροί, το ήπαρ και το πλάσμα ενώ στους άρρενες DHEA και DHEA-S ανευρίσκονται και στους όρχεις. Στο ENY οι συγκεντρώσεις τους συσχετίζονται γραμμικά με το πλάσμα, αλλά μόλις στο 5% και 15% για DHEA και DHEA-S αντίστοιχα¹⁴, ενώ μία ανάλογη σχέση φαίνεται να υφίσταται και ανάμεσα στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα και τον σίελο (5,0% και 0,2%, αντίστοιχα)¹⁵.

Oι DHEA και DHEA-S σαν πρόδρομα μόρια

Η DHEA είναι μητρικό στεροειδές, αφού αποτελεί πρόδρομη μορφή για πολλά στεροειδή. Πληροφορίες για τον μεταβολισμό της σε DHEA-S προέκυψαν από παρεντερική χορήγηση σημασμένης DHEA (υποδόρια). Μέσω πολλαπλών δόσεων στεροειδούς, παρατηρήθηκε ότι οι μεγαλύτερες γυναίκες είχαν εντονότερες αυξήσεις σε ανδρογόνα και οιστρογόνα μετά από εξωγενή χορήγηση DHEA από ό,τι χωρίς χορήγηση και αυτή η αύξηση ήταν ευθέως ανάλογη της εξωγενώς χορηγούμενης ορμόνης^{16,17}.

DHEA, DHEA-S, ηλικία και φύλο

Αντίθετα με την ACTH και την κορτιζόλη οι συγκεντρώσεις των DHEA και DHEA-S στον άνθρωπο εξαρτώνται από την ηλικία και το φύλο. Ειδικότερα, η συγκέντρωση της DHEA ελαττώνεται από τον πρώτο μήνα της ζωής μέχρι τα 5 έτη και αυξάνεται απότομα από την ηλικία των 9 ετών στα αγόρια, μέχρι η συγκέντρωσή της να φθάσει στα ανώτατα επίπεδα μεταξύ των 20 και 30 ετών. Στα κορίτσια, η αντίστοιχη αύξηση αρχίζει από την ηλικία των 7 ετών και οι μέγιστες συγκεντρώσεις επιτυγχάνονται στην ηλικία των 20 και στη συνέχεια ξανά των 40 ετών^{18,19}. Έκτοτε, οι συγκεντρώσεις μειώνονται σταδιακά ώστε στην ηλικία των 70-80 ετών να αντιστοιχούν μόλις στο 20% (στους άνδρες) και 30% (στις γυναίκες) των επιπέδων των 20 και 30 ετών, με τη μεγαλύτερη πτώση να απαντάται στην 6η δεκαετία. Μελέτη της ανταπόκρισης στην εξωγενή χορήγηση CRH έδειξε μία αξιοσημείωτη ηλικιο-εξαρτώμενη μείωση στην απαντητικότητα της DHEA, ενώ αντίθετα η ανταπόκριση των ACTH και κορτιζόλης δεν εμφάνισε ανάλογη σχέση²⁰. Παρόλο που η επικρατούσα άποψη θεωρεί τις συγκεντρώσεις της DHEA υψηλότερες στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες, έχει διατυπωθεί και η άποψη ότι δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα.

Στην περίπτωση των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών η συγκέντρωση των DHEA και DHEA-S δεν φαίνεται να μεταβάλλεται στις διάφορες φάσεις του κύκλου, με εξαίρεση ελάχιστων, μη σημαντικών, διακυμάνσεων.

Όσον αφορά στην DHEA-S, φαίνεται να ακολουθεί ένα παρόμοιο πρότυπο μεταβολών με την DHEA, με την συγκέντρωσή της να ελαττώνεται στον πρώτο χρόνο της ζωής και στα δύο φύλα, να σταθεροποιείται εκεί για τα επόμενα 5-6 έτη και να αυξάνεται περί την ηλικία της αδρεναρχής, με επίτευξη μέγιστης συγκέντρωσης μεταξύ 20 και 30 ετών^{18,21,22}. Περί την ηλικία των 70 με 80 ετών, οι συγκεντρώσεις της DHEA-S βρίσκονται μειωμένες στο 20% και 26% (σε άνδρες και γυναίκες, αντίστοιχα) των μέγιστων τιμών της νεαρής ηλικίας. Η παρατήρηση ότι οι συγκεντρώσεις της DHEA-S σε άτομα άνω των 80 ετών, ήταν υψηλότερες εκείνων σε άτομα 60-80 ετών, οδήγησε στην διατύπωση της ανεπιβεβαίωτης υπόθεσης ότι ασθενείς με υψηλότερες συγκεντρώσεις DHEA-S είναι μακροβιότερο¹⁸.

Οι συγκεντρώσεις της DHEA-S είναι υψηλότερες στους άνδρες από ό,τι στις γυναίκες, ξεκινώντας από τις ηλικίες 11-15 ετών. Στη μετέπειτα ζωή, οι συγκεντρώσεις στις γυναίκες αποτελούν το 50-75% περίπου εκείνων των ανδρών¹⁹. Υποστηρίζεται ότι υπεύθυνη για τη δραματική μείωση της έκκρισης των DHEA και DHEA-S με την πάροδο της ηλικίας φαίνεται να είναι μία ελάττωση της δραστικότητας της 17,20-δεσμολάσης, η οποία, όμως, δεν επηρεάζει την παραγωγή της κορτιζόλης.

ΦΥΣΙΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΩΝ DHEA ΚΑΙ DHEA-S

Τα στεροειδή αυτά μεταβάλλουν την έκκριση και τη συγκέντρωσή τους σαν συνέπεια μιας ευρείας σειράς ενδογενών και εξωγενών παραγόντων. Οι παραγοντες αυτοί επεμβαίνουν στη σύνθεση, μεταφορά και μεταβολισμό των ορμονών αυτών με συνέπεια να παρατηρούνται σημαντικές αυξομειώσεις στην περιφερική τους συγκέντρωση. Οι καταστάσεις που συνδέονται με μεταβολή των επιπέδων της DHEA και DHEA-S είναι:

1. Stress (ενδογενές – εξωγενές)

Το ενδογενές stress που υπάρχει σε σοβαρές νοσογόνους καταστάσεις (οξείες συστηματικές νόσοι, τραυματισμοί, εγκαύματα, κτλ) σχετίζεται με μείωση των συγκεντρώσεων DHEA και DHEA-S. Στις προαναφερθείσες καταστάσεις εκτός από την ελάττωση των στεροειδών αυτών παρατηρήθηκε επίσης μειωμέ-

νη παραγωγή τεστοστερόνης και ανδροστενδιόνης και αυξημένη έκκριση κορτιζόλης, γεγονός που υποδηλώνει ότι σε συνθήκες υψηλής παραγωγής και έκκρισης κορτιζόλης σημειώνεται μία σκόπιμη ελάττωση της έκκρισης ανδρογόνων^{23,24}.

Σε αντίθεση με το ενδογενές stress, η έντονη φυσική άσκηση ή η συναισθηματική φόρτιση, προκαλούν απότομη αύξηση των επιπέδων της DHEA, η οποία φαίνεται να είναι ανάλογη του βαθμού της φυσικής ή συναισθηματικής φόρτισης που ασκείται²⁵.

2. Κεντρικό νευρικό σύστημα

Η DHEA και η DHEA-S κατατάσσονται στην ομάδα των στεροειδών που είναι γνωστά ως νευροστεροειδή, επειδή μπορούν να συντεθούν de novo στο ΚΝΣ. Οι συγκεντρώσεις τους είναι, όπως αναφέρθηκε, σημαντικά υψηλότερες στον εγκέφαλο από ό,τι στα άλλα όργανα, οι δε δράσεις τους συσχετίζονται με δύο κύριους υποδοχείς: το σύμπλεγμα υποδοχέων GABA-βενζοδιαζεπίνης και τον NMDA(N-μεθυλ-D-ασπαρτικό), κύριο υποδοχέα για τα αμινοξέα.

Σε in vitro συνθήκες, η DHEA-S είναι πιθανώς ένας αρνητικός μη ανταγωνιστικός ρυθμιστής του GABA-RC. Όμως, η δράση αυτή αμφισβητείται και υπάρχουν αναφορές που σημειώνουν από ουδεμία επίδραση στο GABA-RC²⁶ μέχρι ανταγωνιστική δράση, μέσω αναστολής των διαύλων Cl²⁷. Στο επίπεδο του NMDA, η DHEA προάγει εκλεκτικά τη νευρωνική απάντηση στον NMDA.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ DHEA

Η υποκατάσταση της ελλειπούς έκκρισης DHEA και DHEA-S έχει απασχολήσει από ετών την κλινική έρευνα με ποικιλία κλινικών δοκιμασιών σε άτομα και των δύο φύλων. Η συλλογιστική της θεραπευτικής χρήσης τους βασίζεται στο ελκυστικό προφίλ δράσης τους, όπως η ασθενής ανδρογονική τους δραστηριότητα, η ήπια αναβολική δράση αλλά και οι επιμέρους επιδράσεις τους σε ειδικούς ιστούς και συστήματα σε άτομα με χαμηλή, λόγω ηλικίας, συγκέντρωση των ορμονών αυτών. Ειδικότερα υπάρχουν αρκετές βιβλιογραφικές αναφορές σε κλινικές δοκιμασίες αγωγής με DHEA στις ακόλουθες καταστάσεις:

1. Μεταβολική κατάσταση και σωματική σύσταση

Χορήγηση DHEA και σωματική σύσταση: Χορήγηση 1600 mg DHEA ημερησίως σε φυσιολογικούς άνδρες είχε ως αποτέλεσμα την ελάττωση του σωματικού λίπους, την αύξηση της μυϊκής μάζας χωρίς παράλληλη μεταβολή του σωμα-

τικού βάρους και τη μείωση της ολικής χοληστερόλης ορού ενώ δε μετέβαλε την ευαισθησία στην ινσουλίνη³². Άλλη μία μελέτη αναφέρει ταυτόχρονη ελάττωση της μάζας λίπους με αύξηση της καθαρής μυϊκής μάζας του σώματος, μετά από ημερήσια χορήγηση 100 mg DHEA για 4 μήνες, σε άνδρες 50-65 ετών⁴¹. Αντίθετα, διπλή τυφλή μελέτη, με ημερήσια χορήγηση 50 mg DHEA ή placebo για 3 μήνες, δεν έδειξε αξιοσημείωτη αλλαγή στο ποσοστό λίπους ή στο BMI, ενώ παρατηρήθηκαν αλλαγές στην αποφολίδωση του δέρματος και αύξηση της μυϊκής μάζας σε μετεμψηνοπανσιακές γυναίκες. Οι μεταβολές αυτές ανεστράφησαν μετά τη διακοπή της DHEA17. Τέλος, οι συγκεντρώσεις T3 και T4 φαίνεται οτι δεν επηρεάσθηκαν από την αγωγή.

Όσον αφορά στον οστικό μεταβολισμό, έχει περιγραφεί πιθανή ευεργετική επίδραση της DHEA στα οστά ηλικιωμένων ανδρών, ενώ η χορήγηση DHEA σε 70 άνδρες και 70 γυναίκες βελτίωσε αισθητά την οστική πυκνότητα στο ισχίο και των δύο φύλων καθώς και εκείνη της σπονδυλικής στήλης (οσφυϊκή μοίρα) των γυναικών⁴².

Ινσουλίνη: Σε ανάλογη μελέτη διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση DHEA αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε σχέση με εικονικό φάρμακο σε μετεμψηνοπανσιακές γυναίκες, στις οποίες είχε επιδειχθεί ινσουλινοαντίσταση. Παράλληλα, όμως, με αυτήν την διαπίστωση, έχει παρατηρηθεί ότι η αυξημένη συγκέντρωση ινσουλίνης σε καταστάσεις αντίστασης, επιδεινώνει το πρόβλημα, αφού αυξάνει τη μεταβολική κάθαρση της DHEA³³. Το αν οι DHEA και DHEA-S είναι μεσολαβητές της ινσουλίνης ή αν η ινσουλίνη είναι ένας φυσιολογικός ρυθμιστής του μεταβολισμού των επινεφριδιακών ανδρογόνων δεν έχει με βεβαιότητα καθοριστεί. Παρόλα όμως αυτά, η αντίστροφη σχέση DHEA-S και ινσουλίνης στους άνδρες είναι ισχυρή³⁴.

2. Ανοσιακή απάντηση

Δεδομένα από ζώα δείχγουν ότι η DHEA προάγει την ανοσιακή απάντηση, τόσο σε ικές, όσο και σε βακτηριακές ή παρασιτικές λοιμώξεις. Όμως, μελέτες σε ανθρώπους είναι λιγότερο εντυπωσιακές από εκείνες στα πειραματόζωα. Έτσι, σε μετεμψηνοπανσιακές γυναίκες περιγράφηκε ελάττωση των T βοηθητικών κυττάρων (CD4), αύξηση των κυττάρων-φονέων (CD8/CD56) και δραματική αύξηση στην κυτταροτοξικότητά τους³⁵. Ανάλογη μελέτη αναφέρει αξιοσημείωτη αύξηση του αριθμού των μονοκυττάρων, των T και B κυττάρων και των κυττάρων-φονέων, μετά από ημερήσια χορήγηση 50mg DHEA³⁶.

Παρόμοια ευρήματα αναφέρονται και σε άλλες μελέτες που επιδεικνύουν βελ-

τιωμένη ανοσοποίηση μετά από συνδυασμένη χορήγηση DHEA ή DHEA-S και του αντίστοιχου εμβολίου όπως εκείνου της ηπατίτιδας Β και της κοινής γρίπης, όχι όμως και του εμβολίου κατά του τετάνου³⁷. Παρόμοια σχέση έχει βρεθεί επίσης σε ασθενείς με σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS) αφού η εξέλιξη της νόσου φαίνεται να συσχετίζεται με τα μειωμένα επίπεδα DHEA και DHEA-S³⁸. Όμως λόγω του μικρού αριθμού των περιπτώσεων, δεν προκύπτουν ασφαλή συμπεράσματα.

Τέλος, σε ρευματικά νοσήματα, όπως ρευματοειδή αρθρίτιδα και συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (ΣΕΛ), η δοκιμαστική χορήγηση DHEA φάνηκε να αναχαιτίζει τη δραστηριότητα του ενεργού ΣΕΛ και να μειώνει τις δόσεις της κορτιζονοθεραπείας. Ανάλογα είναι τα δεδομένα και σε γυναίκες με ρευματοειδή αρθρίτιδα, όπου βρέθηκαν ελαττωμένα επίπεδα DHEA και DHEA-S σε σχέση με ανάλογης ηλικίας γυναίκες χωρίς νόσο. Η συνεχής όμως αγωγή με κορτιζόνη δεν επιτρέπει ασφαλή συμπεράσματα, αφού ο επινεφριδιακός άξονας, άρα και η έκκριση ανδρογόνων, βρίσκονταν συνέχεια σε καταστολή³⁹.

3. Καρδιαγγειακό σύστημα

Προοπτική μελέτη σε 101 άνδρες και 103 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε διαγνωστική στεφανιαίογραφία έδειξε ότι στους άνδρες, παρατηρήθηκε αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης DHEA-S και της αγγειογραφικά επιβεβαιωμένης αθηροσκλήρυνσης, ενώ στις γυναίκες δεν υπήρξε τέτοια συσχέτιση⁴⁰. Από 12 σχετικές μελέτες, οι 8 δείχνουν μία αντίστροφη συσχέτιση στεφανιαίας νόσου και DHEA / DHEA-S, οι 3 ουδεμία σχέση και η μία ανάλογη συσχέτιση. Αυτό που μένει, όμως, αναπάντητο είναι το αν η στεφανιαία νόσος σχετίζεται αιτιολογικά με τη διαταραχή των επιπέδων DHEA.

4. Ψυχιατρικά προβλήματα

Από κλινικές παρατηρήσεις έχει διαφανεί ότι η DHEA και η DHEA-S έχουν δυνητικά την ικανότητα να επιτρεάζουν κλινικά φαινόμενα ρυθμιζόμενα από το ΚΝΣ. Όμως, η σημασία τους στην ψυχική υγεία ή τις ψυχιατρικές νόσους δεν έχει ακόμη διερευνηθεί λεπτομερώς. Επί του παρόντος υπάρχουν αναφορές για συγκεκριμένες καταστάσεις, όπως:

(α) Κατάθλιψη: έχουν δημοσιευθεί μελέτες που αναφέρουν βελτίωση των συμπτωμάτων της κατάθλιψης μετά από χορήγηση DHEA, βασίζονται όμως σε περιορισμένο αριθμό ασθενών και είναι χωρίς ομάδα ελέγχου. Υπάρχουν επίσης ανάλογες παρατηρήσεις όσον αφορά τη σχιζοφρένεια και την ιδεοψυχαναγκα-

στική διαταραχή αλλά με ανάλογους περιορισμούς²⁸. Σε ό,τι αφορά στη σχέση των ορμονών αυτών με την ποιότητα ζωής, υπάρχουν στοιχεία από 2 μελέτες. Στην πρώτη παρακολουθήθηκαν με συνεχείς συνεντεύξεις, σε τακτά διαστήματα, 141 γυναίκες 40-60 ετών πρό και μετά από εξωγενή χορήγηση DHEA²⁹, ενώ στη δεύτερη διπλή τυφλή μελέτη, επιδείχθηκε ότι, μετά από εξωγενή χορήγηση 50 mg DHEA per os σε γυναίκες και άνδρες 40-70 ετών, επετεύχθησαν επίπεδα DHEA και DHEA-S ορού ανάλογα με νέους αντίστοιχου φύλου, και αυτό συνοδεύθηκε από βελτίωση τόσο της ψυχολογικής τους κατάστασης όσο και του αισθήματος υγείας¹⁷.

(β) Μνήμη: χορήγηση DHEA σε ζώα οδήγησε σε βελτίωση της μνήμης τους³⁰, όμως, σε αντίστοιχες κλινικές δοκιμασίες σε ανθρώπους δεν υπήρξαν ενθαρρυντικά δεδομένα αφού δεν επιδείχθηκε ανάλογη βελτίωση.

(γ) Ύπνος: Σε 10 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν 500 mg DHEA, ο REM ύπνος αυξήθηκε, δράση που, εν πολλοίς, αναμενόταν, αν αναλογιστεί κανείς τη συσχέτιση της DHEA και DHEA-S με το GABA-RC³¹.

ΣΧΟΛΙΟ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η επινεφριδιακή ορμόνη DHEA και ο μεταβολίτης της DHEA-S, στεροειδή με ήπια ανδρογονική δράση, συγκέντρωσαν το ερευνητικό ενδιαφέρον, λόγω της πιθανολογούμενης σχέσης τους με τους μηχανισμούς της φθοράς και της γήρανσης. Η παρατήρηση της φθίνουσας παραγωγής τους και στα δύο φύλα μετά το 30ο έτος της ζωής αλλά και τα χαμηλότερα επίπεδά τους σε χρόνιες παθήσεις και κύρια στην καρδιαγγειακή νόσο, οδήγησαν στη μελέτη της δράσης τους υπό συνήκες υποκατάστασης τόσο σε πειραματικό όσο και σε κλινικό επίπεδο.

Παρά τις αρχικές ενθαρρυντικές ενδείξεις τους για τη σχέση τους με ψυχιατρικές διαταραχές, την ανοσιακή απάντηση αλλά και παραμέτρους του μεταβολικού συνδρόμου, τα υπάρχοντα δεδομένα δεν επαρκούν για να θεμελιώσουν ενεργετική δράση επί του παρόντος και επομένως να δικαιολογήσουν τη θεραπευτική τους χορήγηση. Επί πλέον, οι συρρέουσες γνώσεις σχετικά με τις ενδοκρινικές μεταβολές που παρατηρούνται στην τρίτη ηλικία και τη συσχέτιση τόσο ανάμεσά τους όσο και με την παθογένεια των χρόνιων νοσημάτων δεν επιδεικνύουν πρωταγωνιστικό ρόλο για τα ως άνω ασθενή επινεφριδιακά ανδρογόνα. Όμως, η ιστική συμμετοχή στη διαδικασία της γήρανσης είναι σημαντική και περικλείει ίσως πολλές απαντήσεις στα ερωτήματα σχετικά με τον ρόλο των διαφόρων ενδοκρινικών παραγώγων και των προιόντων τους. Στο πλαίσιο αυτό, είναι πολύ πιθανό, ο ρόλος των DHEA και DHEA-S να επαναπροσδιορισθεί. Επί του παρόντος, η ένταξη της DHEA στις θεραπευτικές προοπτικές σαν

αγωγή υποκατάστασης δεν έχει επαρκώς τεκμηριωθεί. Μέχρι να υπάρξουν κατάλληλα πρωτόκολλα μελέτης, επαρκής αριθμός συμμετεχόντων και μακράς διάρκειας δοκιμασίες η χρήση της DHEA θα αποτελεί μια πρόταση για διερεύνηση αλλά όχι μια θεραπευτική επιλογή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lopez SA: Metabolic and aging factors in aging, in:Rothschild H (ed): Risk factors for senility. New York,: Oxford University Press, 1984;205-219
2. Rudman D, Shetty KR, Mattson DE: Plasma dehydroepiandrosterone sulfate in nursing home men. J Am Geriatr Soc 1990;38:421-427
3. Vermeulen A: Adrenal androgens and aging, in: Genazzani AR, Thijssen JHH, Siiteri PK (eds): Adrenal Androgens. New York:Raven, 1980;207-217
4. Kishimoto Y, Hoshi M: Dehydroepiandrosterone sulfate in rat brain: incorporation from blood and metabolism in vivo. J Neurochem 1972;19:2207-2215
5. Labrie F, Belanger A, Cusan L, Gomez J-L, Candas B: Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:2396-2402
6. Labrie C, Flamand M, Belanger A, Labrie F: High bioavailability of dehydroepiandrosterone administered parenterally in the rat. J Endocrinol 1996 ;150: S107-S118
7. Longcope C: Dehydroepiandrosterone metabolism. J Endocrinol 1996;150:S125-S127
8. Rosenfeld RS, Rosenberg BJ, Fukushima DK, Hellman L: 24 hour secretory pattern of dehydroisoandrosterone and dehydroisoandrosterone sulfate. J Clin Endocrinol Metab 1975;40:850-855
9. Nieschlag E, Loriaux DL, Ruder HJ, Zucker IR, Kirschner MA, Lipsett MB: The secretion of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in man. J Clin Endocr 1973;57:123-134
10. Mooradian AD: Mechanisms of age-related endocrine alterations-part I. Drugs and Aging 1993;3: 81-97
11. Montanini V, Simoni M, Chiossi G, Baraghini GF, Velardo A, Baraldi E, Marrama P: Age-related changes in plasma dehydroepiandrosterone sulfate, cortisol, testosterone and free testosterone circadian rhythms in adult men;. Hormone Res 1988;29:1-6
12. Del Ponte A, Di Monte MG, Graziani D, Guagnano MT, Menduni P, Vittullo F, Sensi S: Changes in plasma DHEA-S circadian rhythm in elderly men. Prog Clin Biol Res 1990;341A:791-796
13. Corpechot C, Robel P, Axelson M, Sjovall J, Baulieu E-E: Characterization and measurement of dehydroepiandrosterone sulfate in rat brain. Proc Natl Acad Sci USA 1981;78:4704-4707
14. Guazzo EP, Kirkpatrick PJ, Goodyer IM, Shiers HM, Herbert J: Cortisol, dehydroepiandrosterone DHEA and DHEA sulfate in the cerebrospinal fluid of man:relation to blood levels and the effect of age. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:3951-3960
15. Goodyer IM, Herbert J, Athlam PME, Pearson J, Secher SM, Shiers HM: Adrenal secretion

- during major depression in 8 to 16 year olds:Altered diurnal rhythms in salivary cortisol and DHEA at presentation. Psychological Medicine 1996;26:245-256
16. Labrie F, Belanger A, Cusan L, Candas B: Physiological levels of dehydroepiandrosterone are not reflected by serum levels of active androgens and estrogens but of their metabolites:introcrinology. J Clin Endocrinol Metabol 1997 ;82:2403-2409
17. Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen SSM: Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78:1360-1367
18. Sulcova J, Hill M, Hampl R, Starka L: Age and sex related differences in serum levels of unconjugated dehydroepiandrosterone and its sulfate in normal subjects. J Endocrinol 1997; 154:57-62
19. Calstrom K, Brody S, Lunnel N-O, Lagrelius A: Dehydroepiandrosterone sulphate and dehydroepiandrosterone in serum:differences related to age and sex. Maturitas 1988;10:297-306
20. Pavlov EP, Harman SM, Chroussos GP, Lauriaux DL, Blackman M: Responses of plasma adrenocorticotropin, cortisol, and dehydroepiandrosterone to ovine corticotrophin-releasing hormone in healthy aging men. J Clin Endocrinol Metab 1986;62:767-772
21. Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, Vogelman JH: Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. J Clin Endocrinol Metab 1984;59:551-555
22. Grumbach NM, Styne DM: Puberty:ontogeny, neuroendocrinology, physiology and disorders, in: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR (eds): Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia:W.B. Saunders,1998;1509-1625
23. Luppa P, Munker R, Nagel D, Weber M, Engelhardt D: Serum androgens in intensive care patients: correlations with clinical findings. Clin Endocrinol 1991;34:305-310
24. Lephart ED, Baxter CR, Parker CR Jr: Effect of burn trauma on adrenal and testicular steroid hormone production.J Clin Endocrinol Metab 1987;64:842-848
25. Diamond P, Brisson GR, Candas B, Peronnet F: Trait anxiety, submaximal physical exercise and blood androgens. Eur J Appl Physiol 1989;58:699-704
26. Sousa A, Ticku MK: Interaction of the neurosteroid dehydroepiandrosterone sulfate with the GABA A receptor complex reveals that it may act via the picrotoxin site. J Pharmacol Exp Ther 1997;282:827-833
27. Demircoren S, Majewska MD, Spivak CE, London ED: Receptor binding and electrophysiological effects of dehydroepiandrosterone sulfate, an antagonist of the GABA A receptor: Neuroscience 1991;45(1):127-135
28. Oades RD, Schepker R: Serum gonadal steroid hormones in young schizophrenic patients. Psyconeuroendocrinol 1994;19:373-385
29. Cawood EHH, Bancroft J: Steroid hormones, the menopause, sexuality and well-being of women. Psychological Medicine 1996;26:925-936
30. Wolkowitz OM, Resus VI, Roberts E, Manfredi F: Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment of depression. Biol Psychiatry 1997;41:311-318
31. Friess E, Trachsel L, Guldner J, Schier T: DHEA administration increases rapid eye movement sleep and EEG power in the sigma frequency range. Am J Physiol 1995;268:E107-E113

32. Nestler JE, Barlascini CO, Clore JN: Dehydroepiandrosterone reduces serum low density lipoprotein levels and body fat but does not alter insulin sensitivity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:57-61
33. Bates GW Jr, Egerman RS, Umstot ES: Dehydroepiandrosterone attenuates study-induced declines in insulin sensitivity in postmenopausal women. *Ann N Y Acad Sci* 1995;774:291-293
34. Beer NA, Jacobovitz DJ, Beer RM: Effects of nitrendipine on glucose tolerance and serum insulin and dehydroepiandrosterone sulfate levels in insulin-resistant obese and hypertensive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:178-183
35. Casson PR, Andersen RN, Herrod HG: Oral dehydroepiandrosterone in physiologic doses modulates immune function in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1536-1539
36. Khorram O, Vu L, Yen SSC: Activation of immune function by dehydroepiandrosterone (DHEA) IN AGE-ADVANCED MEN. *J Gerontol* 1997;52 A:M1-M7
37. Arraneo B, Dowell T, Woods ML: DHEA-S as an effective vaccine adjuvant in elderly humans: proof-of-principle studies. *Ann N Y Acad Sci* 1995;774:232-248
38. Christeff N, Lortholary O, Casassus P: Relationship between sex steroid hormone levels and CD 4 lymphocytes in HIV infected men. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996;104:130-136
39. Mateo L, Nolla JM, Bonnin MR: Sex hormone status and bone mineral density in men with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1455-1460
40. Herrington DM, Gordon GB, Achuff SC: Plasma DHEA and DHEA-S in patients undergoing diagnostic coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:862-870
41. Yen S, Morales A, Khorram O: Replacement of DHEA in aging men and women: potential remedial effects. *Ann NY Acad Sci* 774:128-42
42. Jankowski C, Gozansky W, Schwartz R: Effects of A replacement therapy on bone mineral density in older adults: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocr Metab* 91(8):2986-2993

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΕΠΙΛΟΓΗΣ

1. Η κύρια πηγή προέλευσης των DHEA και DHEA-S είναι

- α) Ο επινεφριδιακός φλοιός
- β) Οι όρχεις
- γ) Οι περιφερικοί ιστοί
- δ) Ο επινεφριδιακός μυελός

2. Οι DHEA και DHEA-S αποτελούν πρόδρομα μόρια

- α) Του 50% των ανδρογόνων στον άνδρα
- β) Του 75% των προεμμηνοπαυσιακών οιστρογόνων στις γυναίκες
- γ) Του 100% των μετεμμηνοπαυσιακών οιστρογόνων στις γυναίκες
- δ) όλα τα ανωτέρω

3. Χρόνος ημίσειας ζωής

- α) Ο χρόνος ημιζωής της DHEA είναι μικρότερος από της DHEA-S
- β) Η DHEA-S παρουσιάζει ισχυρότερη σύνδεση με τις αλβουμίνες
- γ) Ο χρόνος ημιζωής των DHEA και DHEA-S δεν διαφέρει

4. Μεταβολή με την ηλικία

- α) Οι συγκεντρώσεις των DHEA και DHEA-S ελαττώνονται μέχρι τα 5 έτη και αυξάνονται πάλι από την ηλικία των 5 με 7 ετών μέχρι τα 20-30 έτη
- β) Οι συγκεντρώσεις τους στην ηλικία των 70-80 ετών κυμαίνονται σε επίπεδα 20-30% των αντίστοιχων επιπέδων τους σε ηλικία 20-30 ετών
- γ) Όλα τα ανωτέρω
- δ) Κανένα από τα ανωτέρω

5. Μετά από χορήγηση DHEA και DHEA-S

- α) Αυξάνεται η μυϊκή μάζα
- β) Μειώνεται η μάζα λίπους
- γ) Κανένα από τα ανωτέρω
- δ) Όλα τα ανωτέρω

6. Μετά από χορήγηση DHEA

- α) Αυξάνονται τα κύτταρα CD8
- β) Ελαττώνονται τα κύτταρα CD4
- γ) Αναζωπυρώνονται τα ρευματικά νοσήματα

7. Μετά από χορήγηση DHEA

- α) Βελτιώνεται η μνήμη
- β) Επιδεινώνεται η κατάθλιψη, η σχιζοφρένεια και η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή
- γ) Ελαττώνεται ο REM ύπνος

Σωστές απαντήσεις κατά σειρά

α, δ, αβ, γ, δ, α, α