

Dehydroepiandrosteron (DHEA) u kobiet po menopauzie

Dehydroepiandrosterone (DHEA) in postmenopausal women

Michał Karasek

Dehydroepiandrosteron (DHEA) stał się ostatnio przedmiotem szerokiego zainteresowania, jest często reklamowany jako środek opóźniający proces starzenia i jest dostępny w naszym kraju bez recepty. Dlatego w artykule przedstawiono dane dotyczące znaczenia tego hormonu w procesie starzenia, szczególnie u kobiet w wieku menopauzalnym. Omówione są podstawowe dane dotyczące biosyntezy i metabolizmu DHEA, zmiany jego wydzielania z wiekiem, znaczenie niedoboru tego hormonu u osób starszych, a także przesłanki do jego suplementacji.

Słowa kluczowe: dehydroepiandrosteron, DHEA, menopauza, starzenie

(Przegląd Menopauzalny 2005; 4: 8–13)

Wstęp

Menopauza jest jednym z nieodłącznych zjawisk fizjologicznych, towarzyszących procesowi starzenia się kobiety. U jednych osób pojawia się ona wcześniej, u innych później, a jej przebieg też wykazuje indywidualne różnice. W związku z narastającym procesem starzenia się zjawiskom towarzyszącym starzeniu. Coraz częściej jesteśmy świadkami kampanii reklamowych różnych substancji, które przedstawiane są jako *środki odmładzające, fontanny młodości czy cudowne pigułki odmładzające*. Często mówi się też o tzw. hormonach młodości, do których zalicza się przede wszystkim melatoninę, dehydroepiandrosteron (DHEA) i hormon wzrostu, a więc hormony, których wydzielanie zmniejsza się w sposób bardzo istotny z wiekiem. Ewentualna rola melatoniny w procesie starzenia się organizmu była ostatnio przedmiotem częstych doniesień [4, 5], a jej znaczenie u kobiet w menopauzie omówiłem w 2003 r. w *Przeglądzie Menopauzalnym* [6]. Z uwagi na fakt, że DHEA stał się ostatnio przedmiotem szerokiego zainteresowania, jest często reklamowany jako środek opóźniający proces sta-

żenia i jest dostępny w naszym kraju bez recepty, w tym artykule postanowiłem przedstawić dane, dotyczące znaczenia tego hormonu w procesie starzenia, szczególnie u kobiet w wieku menopauzalnym.

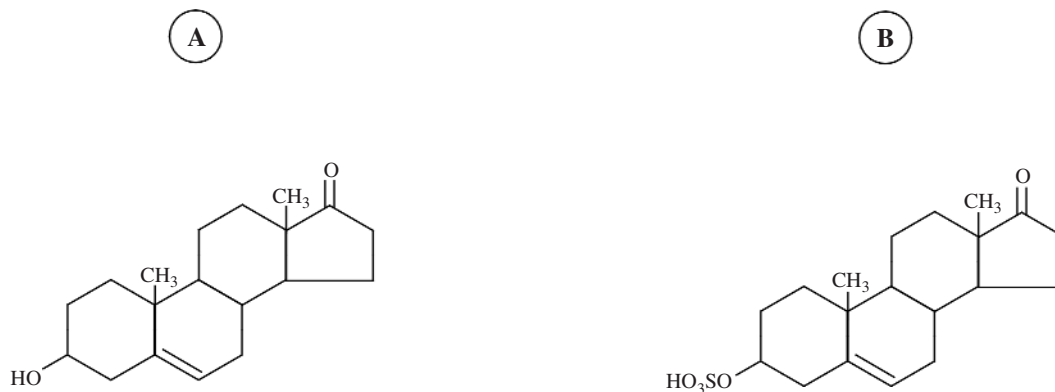
Biosynteza i metabolizm DHEA

DHEA i jego siarczan (DHEAS) (ryc. 1.) są hormonami steroidowymi syntetyzowanymi w warstwie siateczkowatej kory nadnerczy, a ich stężenia w surowicy są najwyższe ze wszystkich hormonów steroidowych (15 razy wyższe od kortyzolu, 100–500 razy wyższe od testosteronu i 1 000–10 000 razy wyższe od estradiolu). W dalszej części artykułu skrót DHEA(S) będzie używane dla określenia zarówno DHEA, jak i DHEAS. DHEA(S) są często nazywane słabymi androgenami, chociaż nie wiążą się one z receptorami androgenowymi. Jednakże w tkankach obwodowych DHEA ulega konwersji do hormonów płciowych i w ten sposób może mieć działanie androgenne. DHEA jest w różnych tkankach metabolizowany do innych hormonów steroidowych, androstendionu (przez dehydrogenazę 3 β -hydroksysteroidową) i androstendiolu (przez reduktazę

Zakład Neuroendokrynologii, Katedra Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi; kierownik: prof. dr hab. med. Michał Karasek

Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Katedra Endokrynologii i Chorób Metabolicznych Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi; kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Andrzej Lewiński





Ryc. 1. Wzory strukturalne dehydroepiandrosteronu (A) i siarczanu dehydroepiandrosteronu (B)

17-ketosteroidową), a następnie do testosteronu i estradiolu (ryc. 2.) [7–11]. Czas półtrwania DHEA wynosi ok. 15–30 min, a DHEAS – ok. 7–10 godz. [8, 9]. Uważa się, że DHEA(S) jest prekursorem ok. 50% androgenów u mężczyzn i 75% estrogenów u kobiet przed menopauzą (100% u kobiet po menopauzie) [8, 9].

Zmiany wydzielania DHEA z wiekiem

Stężenia DHEA(S) wykazują wyraźne różnice związane z wiekiem (ryc. 3.). Ich zawartość jest bardzo wysoka w surowicy noworodków z uwagi na wysoki stopień syntezy przez płodową korę nadnerczy. Wkrótce po urodzeniu następuje bardzo wyraźny spadek wydzielania DHEA(S), do wartości bliskich zeru, jego poziom wybitnie zwiększa się z początkiem dojrzewania i osiąga szczytowe wartości między 25. a 35. rokiem życia (DHEA: kobiety – 130–980 ng/dL, mężczyźni – 180–1 250 ng/dL; DHEAS: kobiety – 80–400 µg/dL, mężczyźni – 80–500 µg/dL). Od 35. roku życia, następuje wyraźne obniżanie się poziomów DHEA(S), tak że w wieku 60–70 lat stanowią one tylko 10–20% wartości występującej u osób 30-letnich [12, 13]. Spadek wydzielania DHEA(S) związany z wiekiem jest często określany mianem *adrenopauzy*, pomimo że wydzielanie innych hormonów nadnerczowych nie ulega większym zmianom w miarę postępującego wieku [14].

Występują wyraźne różnice w wydzielaniu DHEA(S) w zależności od płci (stężenie jest ok. 20% mniejsze u kobiet niż u mężczyzn), a także osobnicze różnice w wielkości spadku wydzielania [11, 12, 14, 15].

Przyczyna obniżania się wydzielania DHEA z wiekiem nie jest w pełni wyjaśniona. Synteza i wydzielanie DHEA, podobnie jak kortyzolu, jest kontrolowane przez ACTH. Jednak ponieważ wydzielanie ACTH nie ulega zmianom z wiekiem uważa się, że związany z wiekiem spadek wydzielania DHEA może wynikać z obniżonej ekspresji enzymów uczestniczących w jego biosyntezie, bądź być efektem stopniowego zaniku warstwy siateczkowatej kory nadnerczy [13, 16].

Mechanizm działania DHEA

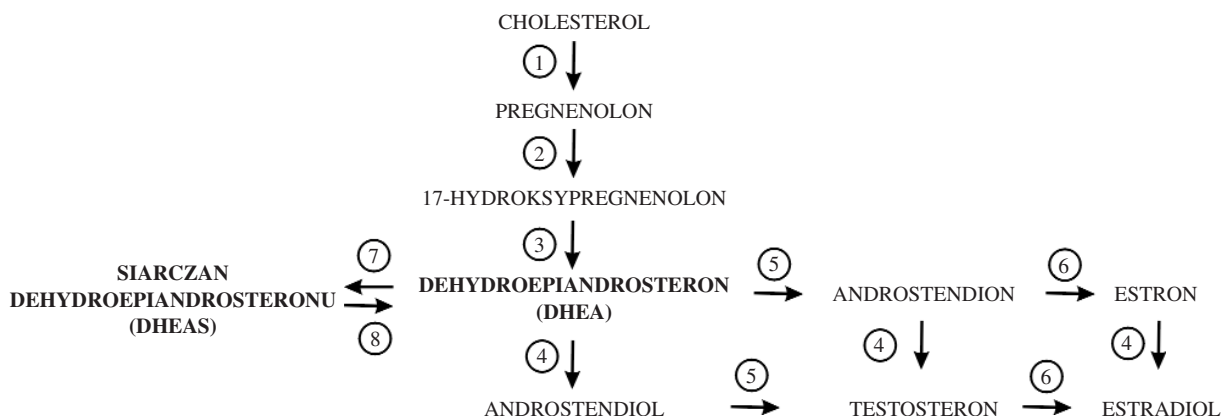
Mechanizm działania DHEA pozostaje ciągle niejasny, mimo że od wykrycia tego hormonu minęło już ponad 70 lat. Wiadomo, że częściowo działanie DHEA jest wynikiem pośredniego oddziaływania powstałych po konwersji innych hormonów steroidowych, w tym aktywnych hormonów płciowych (testosteronu i estradiolu). Z uwagi na fakt, że DHEA(S) jest cząsteczką hydrofobną, nie można też wykluczyć jego działania przez mechanizmy niezależne od receptorów. Ponadto DHEA(S) należy do steroidów syntetyzowanych bezpośrednio w obrębie centralnego układu nerwowego (tzw. neurosteroidów), które wywierają modulujący wpływ na przewodnictwo nerwowe [17, 18] poprzez receptory GABA_A, NMDA i sigma [19, 20].

Epidemiologia niedoboru DHEA

Powstaje pytanie, czy i w jakim stopniu związany z wiekiem niedobór DHEA można łączyć z procesem starzenia *per se*, a także z występowaniem chorób typowych dla wieku podeszłego? Mimo że nie ma jednoznacznej odpowiedzi na to pytanie, w wielu badaniach epidemiologicznych wykazano możliwość powiązań między stężeniami DHEA a śmiertelnością, występowaniem choroby niedokrwiennej serca, czy stanem psychicznym i fizycznym.

Wykazano, że niskie stężenia DHEAS wiążą się ze stosunkowo wysokim względnym ryzykiem śmierci u mężczyzn (zwłaszcza po 70. roku życia i u palących papierosy); zjawiska tego nie obserwowano u kobiet [21–25]. U osób w wieku od 90 do 106 lat niskie stężenia DHEAS korelowały z niską sprawnością tych osób ocenianą wg skali ADS (*activity of daily living scale*) [26]. Negatywną korelację między stężeniami DHEA i sprawnością fizyczną (stopniem samodzielności) oraz demencją obserwowano także u mężczyzn z domów opieki w wieku 57–104 lat; ponadto wyjątkowo niskie stężenia DHEAS (poniżej 30 µg/dL) stwierdzono u 40%





Ryc. 2. Biosynteza i metabolizm dehydroepiandrosteronu; 1 – 20 α -hydroksylaza/20,22-liaza, 2 – 17 α -hydroksylaza, 3 – 17,20-desmolaza, 4 – dehydrogenaza 3 β -steroidowa/ Δ^5, Δ^4 -izomeraza, 5 – 17 β -reduktaza, 6 – aromataza, 7 – sulfotransferaza, 8 – sulfataza

tych osób [27]. Zależność między stopniem funkcjonowania (zarówno fizycznego, jak i psychicznego) a stężeniami DHEAS stwierdzono również u kobiet i mężczyzn w wieku 70–79 lat [28]. Niektórzy autorzy uważają nawet, że niskie stężenia DHEAS mogą być niespecyficznym markerem złego stanu zdrowia (obecnością nie wykrytej jeszcze choroby?) i w związku z tym być związane ze zwiększonym ryzykiem poważnej choroby, a nawet śmierci. Obniżone stężenia DHEAS stwierdzono u depresji, toczeniu rumieniowatym, raku sutka i reumatoidalnym zapaleniu stawów, stwierdzono także odwrotną korelację między tymi stężeniami a ciężkością choroby [11]. Niejednoznaczne są wyniki badań porównujących stężenia DHEA(S) z otyłością. Wykazano bowiem, że stężenia DHEA negatywnie korelują z otyłością, jednak nie wykazano takiej zależności w przypadku DHEAS [29]. Uważa się, że obniżone stężenia DHEA(S) mogą być związane z insulinoopornością [29].

Uważa się, że następstwami niedoboru DHEA mogą być obniżenie nastroju, obniżenie libido, osłabienie potencji, osteopenia, zmniejszenie masy i siły mięśni, obniżenie odporności, zwiększona insulinooporność, przyspieszenie miażdżycy (zwiększone ryzyko nowotworów?).

Suplementacja DHEA

Chociaż DHEA, z uwagi na znaczny spadek jego wartości z wiekiem, jest często reklamowany jako środek działający korzystnie na wiele zaburzeń związanych ze starzeniem się, dostępna wiedza oparta na faktach nie daje wystarczających danych, które uzasadniałyby jego podawanie zdrowym osobom w podeszłym wieku. W dużych randomizowanych, kontrolowanych *placebo* badaniach nie wykazano bowiem istotnego wpływu DHEA u osób w podeszłym wieku bez poważniejszych chorób

[11]. Trudność badań nad znaczeniem DHEA w starzeniu się i chorobach związanych z wiekiem wynika częściowo z faktu, że brak jest adekwatnego modelu doświadczalnego, gdyż stężenia tego hormonu są u ogromnej większości zwierząt doświadczalnych znacznie niższe niż u człowieka (DHEA jest często nazywany *cząsteczką ludzką*) i dlatego znaczenie mają właściwie jedynie badania przeprowadzone u ludzi [8, 30].

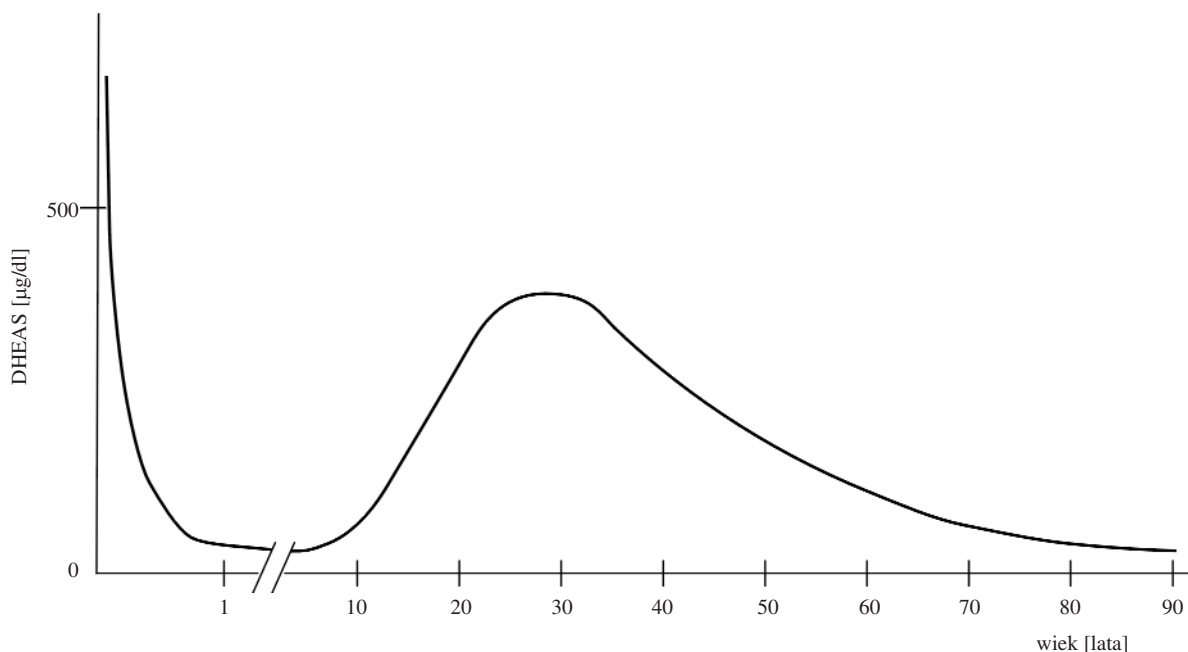
W wielu badaniach wykazano, że dla osiągnięcia u osób starszych poziomów DHEA charakterystycznych dla młodych dorosłych osób potrzebne są dawki 25–50 mg dziennie [31–33]. Badania nad wpływem DHEA na zmiany związane ze starzeniem się oraz choroby związane z wiekiem przyniosły rozbieżne wyniki.

W dużych badaniach (DHEAge) przeprowadzonych u 280 osób w wieku 60–79 lat nie stwierdzono istotnej poprawy samopoczucia i zdolności poznawczych, a także siły mięśniowej po podawaniu 50 mg DHEA dziennie przez rok, w porównaniu do grupy otrzymującej *placebo*, jednak uzyskano poprawę libido i gęstości mineralnej kości u kobiet powyżej 70. roku życia, a także poprawę stanu skóry (uwodnienia, grubości naskórka, pigmentacji i wydzielania gruczołów łojowych) [34, 35]. Również dawki 50–100 mg dziennie podawane przez krótszy okres (3–6 mies.) nie wpłynęły na samopoczucie, zdolności poznawcze, sprawność seksualną i przemianę kostną u mężczyzn w wieku 50–80 lat [36–38].

Jednakże są badania (wprawdzie przeprowadzone na niedużych grupach) wskazujące, że DHEA może mieć korzystny wpływ u osób, u których stwierdza się wiele zaburzeń charakterystycznych dla wieku podeszłego, takich jak upośledzenie nastroju i samopoczucia, obniżona czynność układu immunologicznego, osteoporoza, czy insulinooporność [10, 11, 16, 39, 40].

Znaczną poprawę uzyskano, stosując DHEA u starszych osób z depresją (zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn); ponadto stwierdzono u tych osób poprawę





Ryc. 3. Stężenia siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEAS) w surowicy kobiet w różnym wieku

sprawności seksualnej [41]. Korzystne działanie DHEA w depresji obserwowano także w innych badaniach [42, 43]. Sześciotygodniowa monoterapia z użyciem dużych dawek DHEA (90 mg dziennie przez 3 tyg. i 450 mg dziennie przez następne 3 tyg.) spowodowała wyraźną poprawę u kobiet i mężczyzn (w wieku 45–65 lat) z depresją, połączoną z poprawą sprawności seksualnej [44].

W długoterminowych badaniach stwierdzono, że roczne podawanie DHEA u mężczyzn z częściowym niedoborem androgenów spowodowało znaczną poprawę nastroju, zmęczenia i bólów stawów połączoną z dużą modyfikacją profilu hormonalnego (wyraźne zwiększenie stężeń DHEA, DHEAS, całkowitego i wolnego testosteronu, dihydrotestosteronu, progesteronu, 17-hydroksyprogesteronu, estronu, estradiolu, hormonu wzrostu, IGF-I i β -endorfiny i obniżenie stężeń FSH, LH i globuliny wiążącej hormony płciowe) [45]. Poprawę samopoczucia, bez zmian libido stwierdzono także u kobiet i mężczyzn w wieku 40–70 lat po 6-miesięcznym stosowaniu DHEA w dawce 50 mg dziennie; była ona połączona ze wzrostem stężeń IGF-1 i spadkiem stężeń IGFBP-3 [31]. Zwiększone stężenia IGF-1, bez zmian w stężeniach IGFBP-1, IGFBP-3 oraz insuliny, glukozy i profilu lipidów, a także gęstości mineralnej kości obserwowano po 6-miesięcznym stosowaniu DHEA (w dawce 100 mg dziennie) u kobiet i mężczyzn w wieku 50–65 lat [46]. Z drugiej strony, suplementacja DHEA (50 mg dziennie przez 3 mies.) nie poprawiła samopoczucia, nastroju, zdolności poznawczych, pamięci i libido u kobiet w wieku okołomenopauzalnym [32].

Suplementacja DHEA w dawce 50 mg dziennie częściowo odwróciła związane z wiekiem zmiany masy tłuszczowej i gęstości mineralnej kości u kobiet i mężczyzn z niskimi stężeniami DHEA [47].

Wykazano także ostatnio, że 12-tygodniowe podawanie DHEA (w dawce 50 mg dziennie) kobietom z niedoczynnością kory nadnerczy (średni wiek 50 lat) znamienne zwiększyło insulinowrażliwość oraz obniżyło stężenia cholesterolu i triglicerydów [48]. W związku z tym autorzy uważają, że DHEA może mieć znaczenie w zapobieganiu cukrzycy typu 2 [48].

Ważnym aspektem działania DHEA jest jego wpływ na układ immunologiczny [49–51], polegający głównie na przeciwdziałaniu immunosupresyjnym efektom glukokortykoidów [52, 53]. Trzytygodniowe podawanie DHEA (50 mg dziennie) wywołało efekt immunomodulujący (wzrost aktywności komórek NK i spadek proporcji komórek T) u kobiet w okresie pomenopauzalnym [54]. Ponadto wykazano korzystne działanie wysokiej dawki DHEA (200 mg dziennie przez 3 mies.) w toczeniu rumieniowatym, chorobie autoimmunologicznej o nieznanym etiologii [55, 56]. Jest możliwe, że DHEA wywiera immunomodulacyjne działanie poprzez swe metabolity, zwłaszcza androstentriol [57].

W wielu badaniach zaznaczają się różnice w działaniu DHEA zależnie od płci. Wydaje się, że różnice te można, przynajmniej częściowo, tłumaczyć odmienną biotransformacją DHEA u kobiet i mężczyzn. U obu płci podawanie DHEA powoduje znamienne wzrost androstendionu, jednak dalsza konwersja wpływa na proporcje androgenów/estrogenów w sposób odmienny. U mężczyzn podawanie DHEA powoduje wzrost stężeń



estrogenów przy niewielkiej zmianie androgenów, natomiast u kobiet zwiększa się ilość androgenów, przy niewielkim jedynie wzroście estrogenów. Podkreślić jednak należy, że wzrost androgenów u kobiet i estrogenów u mężczyzn po zastosowaniu dawki fizjologicznej (25–50 mg dziennie), nie przekracza poziomu występującego u osób młodych [15, 31–33, 36, 38, 58–61].

Podsumowując, suplementacja DHEA nie wydaje się przynosić wyraźnych korzyści u osób w podeszłym wieku z obniżonymi stężeniami tego hormonu, u których nie występują objawy chorobowe. Jednak może on mieć korzystne działanie u pewnych grup osób starszych, tzn. u osób z obniżonym nastrojem, zaburzeniami libido czy gorszym samopoczuciem. Jednakże w celu ustalenia prawdopodobnej roli terapeutycznej DHEA u osób w podeszłym wieku niezbędne są dalsze badania kliniczne, przeprowadzone na dużych grupach.

DHEA, mimo że jest hormonem steroidowym jest dobrze tolerowany, jeśli nie przekracza się dawki 25–50 mg dziennie. Jednakże musimy mieć na uwadze, że podawanie DHEA powoduje 3–5-krotny wzrost poziomu androgenów u kobiet i nie znane są odległe efekty jego stosowania. Z niekorzystnych objawów niepożądanych

obserwuje się u niewielkiego odsetka leczonych trądzik, przetłuszczenie skóry oraz niewielki hirsutyzm. Z uwagi na obawy, że DHEA może promować rozwój nowotworów hormonozależnych nie zaleca się jego stosowania u osób z rakiem sutka, endometrium, jajnika i prostaty, a także u osób z wywiadem rodzinnym dotyczącym tych nowotworów [8, 26, 28, 62].

Podsumowanie

DHEA jest osiągalny w wielu krajach (w tym w Polsce) poza regularną siecią medyczno-farmaceutyczną i jest szeroko stosowany bez kontroli medycznej. Zgadzam się jednak z poglądem Baulieu i wsp. [34], że *nawet jeśli nie obserwowano akumulacji steroidu podczas rocznej próby i wzrost aktywnych hormonów był ograniczony do wartości występujących u młodych dorosłych osób, a DHEA pomógł w utrzymaniu prawidłowych wielu funkcji fizjologicznych, w obecnej chwili z medycznego punktu widzenia jest ciągle celowe poddawanie starzejących się osób, które przyjmują DHEA w dawce ≤50 mg/dzień odpowiedniej kontroli klinicznej i biologicznej w racjonalnych odstępach czasu.*

Summary

Dehydroepiandrosterone (DHEA) received recently a great deal of attention, is often advertised as substance delaying aging, and is available in Poland without prescription. Therefore, in the present review basic data on DHEA biosynthesis and metabolism, age-dependent changes in its secretion, significance of DHEA deficiency, and prerequisites for its supplementation are discussed.

Key words: dehydroepiandrosterone, DHEA, menopause, aging

Piśmiennictwo

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs. World Population Ageing: 1950–2050. New York: United Nations, 2001.
2. United Nations, Population Division, Department of Economic and Social Affairs. World Population Prospects: the 2002 Revision. Highlights. New York: United Nations, 2003.
3. Karasek M. *Starzenie się populacji światowej i jego konsekwencje.* Folia Med Lodz 2003; 30: 3–10.
4. Karasek M, Reiter RJ. *Melatonin and aging.* Neuroendocrinol Lett 2002; 23 Suppl 1: 14–6.
5. Karasek M. *Melatonin, aging, and age-related diseases.* Exp Gerontol 2004; 39: 1723–9.
6. Karasek M. *Znaczenie melatoniny u kobiet w wieku menopauzalnym.* Prz Menopauz 2003; 4: 10–4.
7. Labrie F, Belanger A, Simard J, et al. *DHEA and peripheral androgen and estrogen formation: intracrinology.* Ann N Y Acad Sci 1995; 774: 16–28.
8. Baulieu EE. *Dehydroepiandrosterone (DHEA): a fountain of youth?* J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 3147–51.
9. Pepping J. *DHEA: dehydroepiandrosterone.* Am J Health-Syst Pharm 2000; 57: 2048–56.
10. Allolio B, Arlt W. *DHEA treatment: myth or reality.* Trends Endocrinol Metab 2002; 13: 288–94.
11. Arlt W. *Adrenal androgens.* W: Blackman MB, editor. *Endocrinology of Aging.* <http://www.endotext.com>. 2004.
12. Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, et al. *Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood.* J Clin Endocrinol Metab 1984; 59: 551–55.
13. Dharia S, Parker CR, Jr. *Adrenal androgens and aging.* Semin Reprod Med 2004; 22: 361–8.
14. Laughlin GA, Barrett-Connor E. *Sexual dimorphism in the influence of advanced aging on adrenal hormone levels: The Rancho Bernardo study.* J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3561–8.
15. Labrie F, Belanger A, Cusan L, et al. *Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroids precursors and conjugated androgen metabolites during aging.* J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 2396–402.
16. Karasek M, Pawlikowski M. *Hormony w starzeniu się.* Folia Med Lodz 2003; 30: 11–38.
17. Baulieu EE. *Neurosteroids: a novel function of the brain.* Psychoneuroendocrinology 1998; 23: 963–87.
18. Friess E, Schifflholz T, Steckler T, et al. *Dehydroepiandrosterone – a neurosteroid.* Eur J Clin Invest 2000; 30 Suppl 3: 46–50.
19. Majewska MD, Demigoren S, Spivak CE, et al. *The neurosteroid dehydroepiandrosterone sulfate is an allosteric antagonist of the GABAA receptor.* Brain Res 1990; 526: 143–46.
20. Monnet FP, Mahe V, Robel P, et al. *Neurosteroids, via σ receptors, modulate the [3 H]norepinephrine release evoked by N-methyl-D-aspartate in the rat hippocampus.* Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 3774–8.
21. Berr C, Lafont S, Debuire B, et al. *Relationships of dehydroepiandrosterone sulfate in the elderly with functional, psychological, and mental status, and short-*



- term mortality: a French community-based study. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 13410-5.
22. Mazat L, Lafont S, Berr C. et al. *Prospective measurements of dehydroepiandrosterone sulfate in a cohort of elderly subjects: relationship to gender, subjective health, smoking habits, and 10-year mortality.* *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 8145-50.
 23. Barrett-Connor E, Khaw KT, Yen SSA. *A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate with cardiovascular mortality, and cardiovascular disease.* *N Engl J Med* 1986; 315: 1519-24.
 24. Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D. *Dehydroepiandrosterone does not predict cardiovascular death in postmenopausal women.* *Circulation* 1995; 91: 1757-60.
 25. Trivedi DP, Khaw KT. *Dehydroepiandrosterone sulfate and mortality in elderly men and women.* *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4171-7.
 26. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, et al. *The relationship of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) to endocrine-metabolic parameters and functional status in the oldest-old. Results from an Italian study on healthy free-living over-ninety-year-olds.* *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1173-8.
 27. Rudman D, Shetty KR, Mattson DE. *Plasma dehydroepiandrosterone sulfate in nursing home men.* *J Am Geriatr Soc* 1990; 38: 421-27.
 28. Berkman LF, Seeman TE, Albert M, et al. *High, usual and impaired functioning in community-dwelling older men and women: findings from the MacArthur Foundation Research Network on Successful Aging.* *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1129-40.
 29. Tchermof A, Labrie F. *Dehydroepiandrosterone, obesity and cardiovascular disease risk: a review of human studies.* *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 1-14.
 30. Celec P, Starka L. *Dehydroepiandrosterone – is the fountain of youth drying out?* *Physiol Rev* 2003; 52: 397-407.
 31. Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, et al. *Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age.* *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 78, 1360-7.
 32. Barnhart, KT, Freeman, E, Grisso, JA, et al. *The effect of dehydroepiandrosterone supplementation to symptomatic perimenopausal women on serum endocrine profiles, lipid parameters, and health-related quality of life.* *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84, 3896-902.
 33. Legrain S, Massien C, Lahlou N, et al. *Dehydroepiandrosterone replacement administration: pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in healthy elderly subjects.* *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85, 3208-17.
 34. Baulieu EE, Thomas G, Legrain S, et al. *Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge study to a sociobiomedical issue.* *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 4279-84.
 35. Percheron G, Hogrel JY, Denot-Ledunois S, et al. *Effects of 1-year oral administration of dehydroepiandrosterone to 60- to 80-year-old individuals on muscle function and cross-sectional area: a double blind placebo-controlled trial.* *Arch Intern Med* 2003; 163: 720-27.
 36. Kahn AJ, Halloran B. *Dehydroepiandrosterone supplementation and bone turnover in middle-aged to elderly men.* *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1544-9.
 37. Flynn MA, Weaver-Osterholtz D, Sharpe-Timmis KL, et al. *Dehydroepiandrosterone replacement in aging humans.* *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1527-33.
 38. Arlt W, Callies F, Koehler I, et al. *Dehydroepiandrosterone supplementation in healthy men with age-related decline of dehydroepiandrosterone secretion.* *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4686-92.
 39. Nawata H, Yanase T, Goto K, et al. *Mechanisms of action of anti-aging DHEA-S and the replacement of DHEA-S.* *Mech Ageing Dev* 2002; 123: 1101-6.
 40. Hinson JP, Brooke A, Raven PW. *Therapeutic uses of DHEA; a review.* *Curr Opin Invest Drugs* 2003; 4: 1205-8.
 41. Schmidt PJ, Daly RC, Bloch M, et al. *Dehydroepiandrosterone monotherapy in midlife-onset major and minor depression.* *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 154-62.
 42. Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler A, et al. *Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone.* *Am J Psychiatry* 1999; 156: 646-9.
 43. Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau MA, et al. *Dehydroepiandrosterone treatment of midlife dysthymia.* *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1533-41.
 44. Schmidt PJ, Daly RC, Bloch M, et al. *Dehydroepiandrosterone monotherapy in midlife-onset major and minor depression.* *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 154-62.
 45. Genazzani AR, Inglese S, Lombardi I, et al. *Long-term low-dose dehydroepiandrosterone replacement therapy in aging males with partial androgen deficiency.* *Aging Male* 2004; 7: 133-43.
 46. Morales AJ, Haubrich RH, Hwang JY, et al. *The effect of six months treatment with a 100 mg daily dose of dehydroepiandrosterone (DHEA) on circulating sex steroids, body composition and muscle strength in age-advanced men and women.* *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49: 421-32.
 47. Villareal DT, Holloszy JO, Kohrt WM. *Effects of DHEA replacement on bone mineral density and body composition in elderly women and men.* *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 561-8.
 48. Dhataria K, Bigelow ML, Nair KS. *Effects of dehydroepiandrosterone replacement on insulin sensitivity and lipids in hypoadrenal women.* *Diabetes* 2005; 54: 765-9.
 49. Suzuki T, Suzuki N, Daynes RA, et al. *Dehydroepiandrosterone enhances IL2 production and cytotoxic effector function of human T cells.* *Clin Immunol Immunopathol* 1991; 61: 202-11.
 50. Straub RH, Konecna L, Hrach S, et al. *Serum dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate are negatively correlated with serum interleukin-6 (IL-6), and DHEA inhibits IL-6 secretion from mononuclear cells in man in vitro: possible link between endocrinosenescence and immunosenescence.* *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2012-7.
 51. Solerte SB, Fioravanti M, Vignati G, et al. *Dehydroepiandrosterone sulfate enhances natural killer cytotoxicity in humans via locally generated immunoreactive insulin-like growth factor I.* *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3260-67.
 52. Blauer KL, Poth M, Rogers WM, et al. *Dehydroepiandrosterone antagonizes the suppressive effect of dexamethasone on lymphocyte proliferation.* *Endocrinology* 1991; 129: 3174-9.
 53. Komorowski J, Jazdzzyk W, Stepień H. *The mutual effect of dehydroepiandrosterone and dexamethasone on interleukin-8 release from human peripheral mononuclear cells cultures in vitro.* *Horm Metab Res* 1996; 28: 57-61.
 54. Casson PR, Andersen RN, Herrod HG, et al. *Oral dehydroepiandrosterone in physiologic doses modulates immune function in postmenopausal women.* *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1536-9.
 55. Chang DM, Lan JL, Lin HY, et al. *Dehydroepiandrosterone treatment of women with mild-to-moderate systemic lupus erythematosus: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2924-7.
 56. Petri MA, Lahita RG, Van Vollenhoven RF, et al. *Effects of prasterone on corticosteroid requirements of women with systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial.* *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1820-9.
 57. Padgett DA, Loria RM. *In vitro potentiation of lymphocyte activation by dehydroepiandrosterone, androstendiol and androstentriol.* *J Immunol* 1994; 153: 1544-52.
 58. Mortola JF, Yen SCC. *The effects of oral dehydroepiandrosterone on endocrine-metabolic parameters in postmenopausal women.* *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 696-704.
 59. Arlt W, Justl HG, Callies F, et al. *Oral dehydroepiandrosterone for adrenal replacement: pharmacokinetics and peripheral conversion to androgens and estrogens in young healthy females after dexamethasone suppression.* *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1928-34.
 60. Arlt W, Haas J, Callies F, et al. *Biotransformation of oral dehydroepiandrosterone in elderly men: significant increase in circulating estrogens.* *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2170-6.
 61. Yen SCC, Morales AJ, Khorram, O. *Replacement of DHEA in aging men and women. Potential remedial effects.* *Ann N Y Acad Sci* 1995; 774: 128-42.
 62. Stoll BA. *Dietary supplements of dehydroepiandrosterone in relation to breast cancer risk.* *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 771-5.

Adres do korespondencji

prof. dr hab. med. **Michał Karasek**
 Zakład Neuroendokrynologii
 Katedra Endokrynologii
 Uniwersytet Medyczny w Łodzi
 ul Czechosłowacka 8/10
 92-216 Łódź
 tel. /faks +48 42 675 7613
 e-mail: karasek@csk.umed.lodz.pl

