



Positive effects of DHEA therapy on insulin resistance and lipids in men with angiographically verified coronary heart disease – preliminary study

Michał Rabijewski, Wojciech Zgliczyński

Department of Endocrinology Medical Center of Postgraduate Education, Warsaw, Poland

Abstract

Objectives The aim of this study was to analyze the influence of DHEA therapy on insulin resistance (FIRI, FG/FI) and serum lipids in men with angiographically verified coronary heart disease (CHD).

Material and methods The study included thirty men aged 41-60 years (mean age 52±0.90 yr) with serum DHEA-S concentration <2000 µg/l, who were randomized into a double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. Subjects completed the 80 days study of 40 days of 150 mg oral DHEA daily or placebo, and next groups were changed after 30 days of wash-out. Fasting early morning blood samples were obtained at baseline and after each treatment to determine serum hormones levels (testosterone, DHEA-S, LH, FSH estradiol and IGF-1) and also metabolic profile (total cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol, insulin, glucose, fasting insulin resistance index – FIRI and FG/FI ratio).

Results Administration of DHEA was associated with 4.5-fold increase in DHEA-S levels. Relative to baseline DHEA administration resulted in a decrease in insulin levels by 40% (p<0.005) and fasting insulin resistance index (FIRI) by 47% (p<0.004). Also total cholesterol levels and LDL-cholesterol levels decreased significantly (from 222,9±6,6 mg/dL to 207,4±6,6 mg/dL and from 143,9±6,9 mg/dL to 130,5±6,0 mg/dL respectively; p<0.05).

Glucose levels dropped significant below baseline values after DHEA (p<0.001). Estrogen levels significantly increased after DHEA (p<0,05). While changes of serum concentrations of testosterone, LH, FSH, IGF-I, HDL-cholesterol, triglycerides were not statistical significant. Tolerance of the treatment was good and no adverse effects were observed.

Conclusions DHEA therapy in dose of 150 mg daily during 40 days in men with DHEA levels <2000 µg/l decreased total cholesterol concentration, insulin and glucose levels and fasting insulin resistance index (FIRI). This therapy may be a beneficial against CHD risk factors.

(*Pol J Endocrinol* 2005; 6(56): 904-910)

Key words: DHEA therapy, men, lipids, insulin resistance



Michał Rabijewski, M.D., PhD.
Department of Endocrinology
Medical Center of Postgraduate Education
Ceglowska str. 80
01-809 Warsaw, Poland
e-mail: mirab@cmkp.edu.pl



Korzystny wpływ stosowania DHEA na insulinooporność i lipidy osocza mężczyzn z koronarograficznie potwierdzoną chorobą wieńcową – doniesienie wstępne

Michał Rabijewski, Wojciech Zgliczyński

Klinika Endokrynologii Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Streszczenie

Cel pracy Celem pracy była ocena wpływu stosowania DHEA na wskaźniki insulinooporności (FIRI, FG/FI) i lipidy osocza u mężczyzn z koronarograficznie potwierdzoną chorobą wieńcową.

Materiał i metody Materiał kliniczny obejmował 30 mężczyzn w wieku od 41 do 60 lat (średnio 52±0,9 lat) z obniżonymi stężeniami DHEA-S poniżej 2000 µg/L, których zakwalifikowano losowo do randomizowanego badania kontrolowanego placebo. Badanie trwało 80 dni, przez 40 dni pacjenci przyjmowali 150 mg DHEA dziennie lub placebo a następnie po 30 dniach odstawienia DHEA (*wash-out*) grupy zostały zamienione (*cross-over*). Krew do oznaczeń pobierano na czczo w godzinach porannych i oceniano stężenia hormonów (DHEA-S, testosteronu, LH, FSH, estradiolu i IGF-1) oraz parametry metaboliczne (cholesterol całkowity, LDL-cholesterol, triglicerydy, HDL-cholesterol, insulinę, glikemię i wskaźniki insulinooporności – FIRI i FG/FI).

Wyniki W wyniku stosowania DHEA stwierdzono 4,5-krotny wzrost stężeń DHEA-S w surowicy. Wykazano istotne statystycznie zmniejszenie średnich stężeń insuliny podczas stosowania DHEA o 40% (z 27,4±2,4 ng/ml do 16,9±1,8 ng/ml; p<0,005) oraz wskaźnika oporności insulinowej (FIRI) o 47% (z 5,8±0,6 do 3,1±0,4; p<0,04). Średnie stężenie cholesterolu całkowitego i LDL-cholesterolu obniżyło się znacząco (odpowiednio z 222,9±6,6 mg/dL do 207,4±6,6 mg/dL oraz z 143,9±6,9 mg/dL do 130,5±6,0 mg/dL; p<0,05). Średnie stężenie glukozy na czczo obniżyło się podczas stosowania DHEA istotnie statystycznie (p<0,001). Średnie stężenia estradiolu istotnie wzrosły (p<0,05). Nie wykazano

natomiast istotnych statystycznie zmian średnich stężeń testosteronu, LH, FSH, IGF-1, HDL-cholesterolu i triglicerydów. Pacjenci dobrze tolerowali leczenie, nie obserwowano objawów ubocznych.

Wnioski Stosowanie 150 mg DHEA dziennie przez 40 dni u mężczyzn ze stężeniami DHEA <2000 ng/ml powoduje obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego, stężeń insuliny i glukozy na czczo oraz wskaźnika insulinooporności FIRI. Postępowanie to może mieć korzystny wpływ na czynniki ryzyka choroby wieńcowej.

(*Endokrynol Pol* 2005; 6(56): 904-910)

Słowa kluczowe: leczenie DHEA, mężczyźni, lipidy, oporność insulinowa



Dr med. Michał Rabijewski
Klinika Endokrynologii
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
ul. Cegłowska 80, 00-809 Warszawa
e-mail: mirab@cmkp.edu.pl

Podziękowania

Autorzy dziękują Pani dr Renacie Urbańskiej za udział w początkowym etapie pracy.

Praca finansowana z grantów CMKP nr. 501-2-2-07-30/98 oraz 501-2-2-07-82/00

1. Wstęp

W związku z częstszym występowaniem choroby wieńcowej (CHD) u mężczyzn, oceniano wpływ androgenów na ryzyko miażdżycy [1]. Adamkiewicz i wsp. wykazali, że im niższe stężenie DHEA-S i testosteronu, tym większe nasilenie zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych [2]. Dehydroepiandrosteron (DHEA, androst-5-ene-3-β-ol-17-one) i jego siarczan (DHEA-S) wykazują słabe działanie androgenne i są prekursorami dla androgenów (testosteron i dihydrotestosteon) oraz estrogenów. Mimo że steroidy te są jednymi z głównych produktów wydzielania kory nadnerczy, to ich rola

w fizjologii nadal pozostaje niejasna. Szczytowe wydzielanie DHEA i DHEAS występuje około 25 roku życia a następnie obniża się stopniowo wraz z wiekiem o około 95% w wieku 85-90 lat [3]. Dramatyczne obniżanie się wraz z wiekiem stężeń DHEA współlistnieje ze wzrostem częstości występowania miażdżycy, otyłości, cukrzycy oraz obniżaniem się odporności immunologicznej ustroju. Doprowadziło to wielu badaczy do przekonania, że te steroidy odgrywają istotną rolę w zapobieganiu miażdżycy i chorobie wieńcowej [4].

W pracach eksperymentalnych wykazano, że DHEA może modyfikować czynniki patogenezy choroby niedokrwiennej serca tj.: akumu-

lację makrofagów i lipidów w ścianie naczynia, powstawanie wolnych rodników tlenowych, proliferację mięśniówki gładkiej naczyń, agregację płytek krwi i stężenia PAI-1 [5-7]. W badaniach u zwierząt wykazano, że wysokie stężenia DHEAS hamują rozwój miażdżycy, co jest eksperymentalnym dowodem potwierdzającym obserwacje kliniczne, że niskie poziomy DHEA korelują z wysokim ryzykiem śmierci z przyczyn naczyniowo-sercowych [2,6,8-9].

Dobrze udokumentowana jest ujemna korelacja pomiędzy stężeniami testosteronu a wieloma czynnikami ryzyka CHD u mężczyzn [10]. W nielicznych pracach potwierdzono także, że stężenia DHEAS są obniżone u mężczyzn z CHD i związane z niektórymi czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, nadciśnieniem tętniczym i hiperlipidemią [1,4,11-12]. Jednakże wpływ wyrównywania niedoboru DHEA u mężczyzn z chorobą wieńcową pozostaje niejasny.

Celem pracy było określenie wpływu stosowania dehydroepiandrosteronu na czynniki ryzyka choroby wieńcowej - lipidy i oporność insulinową - u mężczyzn z miażdżycą tętnic wieńcowych potwierdzoną koronarograficznie.

2. Materiał i metody

2.1. Materiał

Do badań włączono 30 mężczyzn w wieku od 41 do 60 lat (średnio $52,2 \pm 0,9$ lat) z koronarograficznie potwierdzoną chorobą wieńcową i niskimi stężeniami DHEA-S (< 2000 ng/ml) [3]. Wskaźnik masy ciała (BMI) zawierał się w przedziale 20-28 kg/m² (średnio $27,05 \pm 0,67$). Wszyscy badani mieli potwierdzoną chorobę wieńcową na podstawie badań koronarograficznych. Spośród nich 17 przeszło 1 zawał serca, 5 pacjentów przeszło 2 zawały serca i 2 trzy zawały serca. Z badania wykluczono pacjentów z cukrzycą, hipogonadyzmem i leczonych glikokortykoidami. W czasie obserwacji pacjenci przyjmowali kwas acetylosalicylowy (93%), nitraty (33%), β -blokery kardioselektywne (83%), inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (23%) i blokery kanału wapniowego (20%). Nie przyjmowali natomiast leków wpływających na stężenia hormonów oraz poziomy lipidów. Wskaźniki czynności nerek oraz wątroby były prawidłowe. Protokół badania został zaakceptowany przez Komisję Etyczną przy Centrum Medycznym Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Uzyskano pisemną zgodę pacjentów na badanie.

2.2. Protokół badania

Badanie miało charakter prospektywny, randomizowany, podwójnie-ślepy. Badani otrzymywali albo 150 mg DHEA [13] albo placebo, codziennie rano o godzinie 8.00 przez okres 40 dni, a następnie po 30 dniach odstawienia leczenia (*wash-out*) zamie-

niono grupy leczonych (*cross-over*) i kontynuowano obserwacje przez kolejne 40 dni. DHEA i placebo pochodziło z firmy Audor Pharma, Germany. Krew do oznaczeń była pobierana przed rozpoczęciem badania oraz w 40 i 80 dniu. Każdy badany został poinstruowany o konieczności zachowania stosowanej dotychczas diety oraz aktywności fizycznej. Monitorowano potencjalne efekty uboczne za pomocą wywiadów, badań klinicznych oraz standardowych testów biochemicznych. Wszyscy pacjenci zakończyli badanie.

2.3. Metody oznaczeń hormonalnych i biochemicznych

Obliczano wskaźnik oporności insulinowej na czczo wg. Duncana [14] (*fasting insulin resistance index* - FIRI). Wyznacza się go według wzoru: $FIRI = \text{stężenie glukozy na czczo (mmol/L)} \times \text{stężenie insuliny na czczo (mU/L)} / 25$. Oceniano również wskaźnik: $\text{stężenie glukozy na czczo (mmol/L)} / \text{stężenie insuliny na czczo (mU/L)} - FG/FI$, jako test przesiewowy oporności insulinowej [15].

U wszystkich badanych określano stężenia DHEA-S, LH, FSH, testosteronu, insuliny, IGF-1, glukozy, całkowitego cholesterolu, LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu i triglicerydów. DHEA-S i testosteron oznaczano metodą RIA (Farnos-Spectria, Finland). Gonadotropiny (LH, FSH) oraz estradiol oznaczano metodą immunometryczną (Immulite 2000, USA). Stężenia glukozy w surowicy oznaczane były standardowymi metodami (Cormay, Poland). Stężenia insuliny w surowicy oznaczano metodą RIA (Polatom, Polska). IGF-1 oceniano metodą RIA (Biosource, Belgia). Stężenia cholesterolu całkowitego i triglicerydów oznaczano metodą enzymatyczną (Abbott, USA). Frakcje lipoprotein były separowane metodą ultrawirowania w połączeniu z precypitacją. Frakcja LDL-cholesterolu była precypitowana z zastosowaniem mieszaniny chlorku manganu i heparyny a następnie separowano osad zawierający frakcję LDL-cholesterolu. Frakcję HDL-cholesterolu oznaczano metodą bezpośrednią.

2.4. Analiza statystyczna

Zastosowano analizę hierarchiczną z powodu relatywnie małej próbki badanych ($n=30$). Testowano wspólny efekt leczenia i sekwencji (to znaczy, że trafność uzyskanych wyników w modelu *cross-over* nie różniła się istotnie dla żadnej zmiennej). Dane były analizowane testem Kruskala-Wallisa a następnie testem Manna-Whitneya w celu oceny istotności różnic pomiędzy grupami oraz testem Wilcozona w celu oceny istotności różnic wewnątrz badanych grup. Wyniki zostały przedstawione jako średnia (\pm SEM). Za istotną statystycznie dla wszystkich analiz przyjęto wartość $p < 0,05$.

3. Wyniki

3.1. Metabolizm glukozy

W ciągu 40 dni leczenia DHEA średnie stężenia insuliny obniżyły się znacząco o około 40% (ze średnio 27.40 ± 2.36 ng/ml do 16.98 ± 1.77 ng/ml, $p < 0.005$; rysunek 1). Podobnie średnie stężenia glukozy na czczo obniżyło się istotnie podczas stosowania DHEA (tabela 1). Wskaźnik glukoza na czczo/insulina na czczo wzrósł znacząco podczas stosowania DHEA (tabela 1). Wskaźnik oporności insulinowej FIRI obniżył się znacząco ze średnio 5.80 ± 0.55 przed leczeniem do średnio 3.10 ± 0.38 podczas stosowania DHEA ($p < 0.004$; rysunek 2).

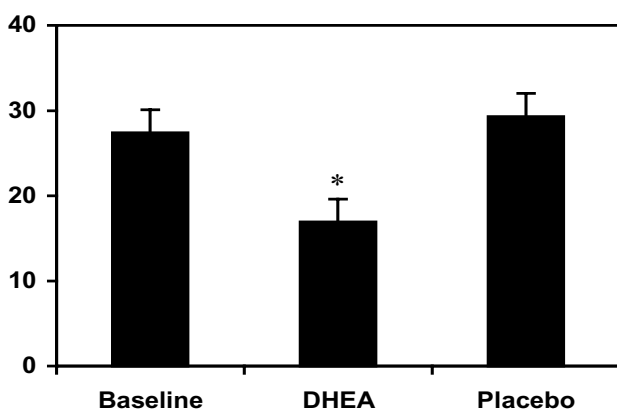
3.2. Lipidy

Podczas leczenia DHEA obserwowano znaczne statystycznie obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego (ze średnio 222.93 ± 7.34 mg/dl do 207.40 ± 6.57 mg/dl, $p < 0.05$; rysunek 3). Także średnie stężenie LDL-cholesterolu obniżyło się znacząco w czasie stosowania DHEA ($p < 0.05$; tabela 1). Stężenia HDL-cholesterolu i triglicerydów nie zmieniły się istotnie w czasie leczenia DHEA (tabela 1).

3.3. Stężenia hormonów

Wyjściowe stężenia DHEA-S znajdowały się poniżej dolnego zakresu normy dla zdrowych, dorosłych mężczyzn (< 2000 ng/ml). W efekcie leczenia średnie stężenie DHEA-S w surowicy wzrosło średnio 4,5-krotnie (tabela 1). Nie obserwowano zmian stężeń LH, FSH i testosteronu podczas stosowania DHEA. Natomiast średnie stężenie estradiolu istotnie wzrosło ($p < 0,05$) podczas stosowania DHEA (tabela 1). Nie wykazano zmian stężeń IGF-1 w czasie stosowania DHEA w porównaniu z wartościami obserwowanymi przed leczeniem (tabela 1).

Insulina
μU/mL



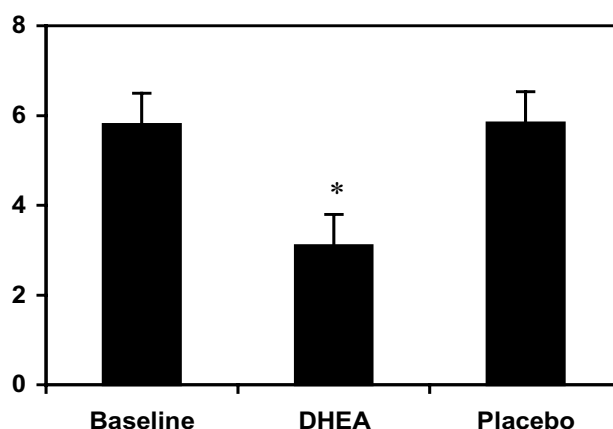
Rysunek 1. Stężenia insuliny w surowicy przed, oraz po 40 dniach przyjmowania 150 mg DHEA lub placebo. * $p < 0,005$ vs. placebo

Figure 1. Serum concentrations of insulin at baseline, and 40 days after administration of 150 mg DHEA or placebo. * $P < 0.005$ compared with placebo values.

3.4. Efekty kliniczne

Pacjenci dobrze tolerowali leczenie DHEA. Przyjmowali DHEA systematycznie, co potwierdziły oznaczenia stężeń DHEA-S w surowicy. Nie obserwowano żadnych objawów ubocznych, ani odchyżeń w badaniach laboratoryjnych. Pacjenci nie zgłaszali zmiany w diecie ani w sposobie przyjmowania leków.

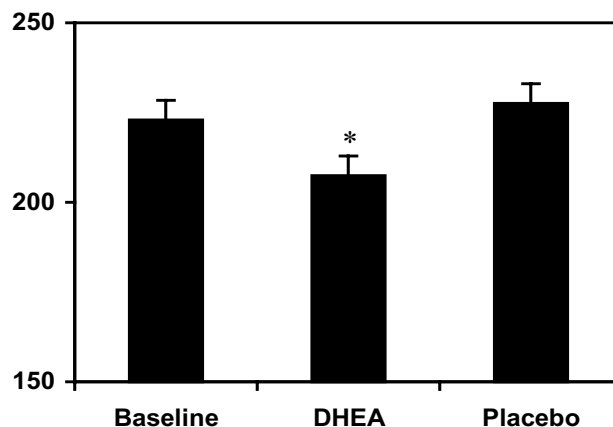
FIRI



Rysunek 2. Wskaźnik oporności insulinowej FIRI przed oraz po 40 dniach przyjmowania 150 mg DHEA lub placebo. * $p < 0,004$ vs. placebo

Figure 2. Fasting insulin resistance index (FIRI) at baseline, and 40 days after administration of 150 mg DHEA or placebo. * $P < 0.004$ compared with placebo values.

Cholesterol całkowity
mg/dL



Rysunek 3. Stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy przed, oraz po 40 dniach przyjmowania 150 mg DHEA lub placebo. * $p < 0,05$ vs. placebo

Figure 3. Serum concentrations of cholesterol in men at baseline, and 40 days after oral administration of 150 mg DHEA or placebo. * $P < 0.05$ compared with placebo values.

Tabela 1. Stężenia badanych wskaźników przed, oraz po zastosowaniu 150 mg DHEA lub placebo przez 40 dni

Table 1. Serum levels of measured indices before and after 40 days of 150 mg DHEA or placebo

	Baseline	DHEA	Placebo
Wiek (lata)		52,3 ± 0,8	52,1 ± 0,9
BMI (kg/m ²)		26,75 ± 0,58	27,24 ± 0,45
DHEA-S (ng/mL)	1341,7 ± 94,7	6388,3 ± 473,5 [^]	1594,5 ± 139,6
Testosteron (ng/mL)	7,2 ± 0,4	6,6 ± 0,4	6,3 ± 0,5
Estradiol (pg/ml)	22,1 ± 0,7	26,4 ± 1,6*	23,6 ± 1,2
FSH (U/L)	5,7 ± 0,7	5,7 ± 0,6	5,6 ± 0,6
LH (U/L)	3,7 ± 0,3	3,6 ± 0,3	3,4 ± 0,3
IGF-1 (µg/L)	188,6 ± 14,3	173 ± 10,5	182,7 ± 14,3
Glukoza (mg/dL)	93,4 ± 2,8	78,3 ± 2,8**	86,1 ± 2,8*
Insulina (µU/mL)	27,4 ± 3,1	16,9 ± 2,9***	29,3 ± 3,4
Glukoza (mg/dL) / insulina (µU/mL)	3,9 ± 0,3	5,7 ± 0,5*	3,6 ± 0,4
FIRI	5,8 ± 0,6	3,1 ± 0,4****	5,6 ± 0,5
Cholesterol całkowity (mg/dL)	229,9 ± 6,6	207,4 ± 6,6*	227,6 ± 7,8
HDL-cholesterol (mg/dL)	43,8 ± 1,6	42,7 ± 1,7	42,2 ± 1,6
LDL-cholesterol (mg/dL)	143,9 ± 6,9	130,6 ± 6,0*	140,4 ± 6,4
Triglicerydy (mg/dL)	195,4 ± 12,7	190,1 ± 17,7	195,9 ± 14,5

Dane wyrażone jako średnia±SEM.

*p<0,05, **p<0,001, ***p<0,005,

p<0,004, [^]p<0,0001 vs. placebo

Values are expressed as the

mean±SEM. *p<0,05, **p<0,001,

[^]p<0,0001 vs. placebo

4. Omówienie

Dotychczas zidentyfikowano wiele czynników ryzyka choroby wieńcowej (CHD), wśród których najczęściej podkreśla się rolę płci męskiej, wieku, zaburzeń lipidowych, otyłości, nadciśnienia tętniczego i palenia tytoniu. Wydaje się jednak, że czynniki metaboliczne i hormonalne (hiperinsulinizm i oporność insulinowa, hipotestosteronemia) również odgrywają istotną rolę w patogenezie miażdżycy [9,16-17]. W oparciu o badania prospektywne i epidemiologiczne także niskie stężenia DHEA-S można zaliczyć do czynników ryzyka powstawania i progresji zmian miażdżycowych [7,11]. Wyniki omawianych obserwacji wskazują, że stosowanie DHEA u pacjentów ze stężeniami DHEA poniżej 2000 ng/mL oraz potwierdzoną koronarograficznie chorobą wieńcową może mieć korzystny wpływ na takie czynniki ryzyka miażdżycy jak: hiperglikemia, hiperinsulinemia i oporność insulinowa oraz hipercholesterolemia.

Wielu autorów wykazało istotnie niższe stężenia DHEA u mężczyzn z potwierdzoną koronarograficznie chorobą wieńcową [3,10] oraz u pacjentów, którzy przeszli zawał serca [11] w porównaniu ze zdrowymi mężczyznami w tej samej grupie wiekowej. Prospektywne badania epidemiologiczne przeprowadzone u zdrowych mężczyzn na przestrzeni 12-18 lat wykazały ujemną korelację pomiędzy stężeniami DHEA a ryzykiem wystąpienia objawów choroby wieńcowej. Herrington i wsp. wykazał, zależną od stężenia, korelację pomiędzy DHEA i ryzykiem miażdżycy tętnic wieńcowych [3]. Stężenia DHEA również korelowały ujemnie z liczbą zajętych przez zmiany miażdżycowe naczyń wieńcowych. Wykazano, że stężenia DHEA-S <140mg/dl związane były z ponad 3-krotnie wyższym ryzykiem rozwoju choroby wieńcowej w porów-

naniu z mężczyznami ze stężeniami DHEA >140 mg/dL. Każdy wzrost stężenia DHEA o 100 mg/dL związany był z 36% redukcją względnego ryzyka (RR) wystąpienia choroby wieńcowej [5]. Wyniki te mogą wskazywać na ochronny wpływ DHEA na układ sercowo-naczyniowy.

4.1. DHEA i metabolizm glukozy

Hiperinsulinemia i oporność insulinowa wzrastają wraz z wiekiem i są związane z występowaniem miażdżycy oraz czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego [18-19]. Hiperinsulinizm może powodować powstawanie zmian miażdżycowych. Podkreśla się rolę stymulacji mięśniówki gładkiej naczyń i syntezy czynników wzrostowych naczyń, pobudzanie syntezy cholesterolu oraz wychwyty cząsteczek LDL-cholesterolu przez błony komórkowe monocytów [19]. Wielu autorów wskazuje, że stężenia DHEA ujemnie korelują ze stężeniami insuliny i glukozy na czczo [20-21]. Być może hiperinsulinemia promuje powstawanie zmian miażdżycowych zmniejszając stężenia DHEA [4,22]. Co więcej, Paolisso i wsp. wykazali odwrotną korelację pomiędzy DHEA i opornością insulinową [21]. Sugeruje się, że obniżone stężenie DHEA może służyć jako marker oporności na insulinę i hiperinsulinizmu u mężczyzn [23].

Wykazano, że poprawa wrażliwości na insulinę i obniżenie jej stężeń zwiększa poziomy DHEA [23]. Badania na zwierzętach wykazały, że przyjmowanie DHEA zwiększa wrażliwość na insulinę i redukuje stężenia glukozy i insuliny [24]. Nasze obserwacje wskazują, że leczenie DHEA obniża stężenia insuliny i glukozy, oraz wywiera korzystny wpływ na wskaźnik wrażliwości na insulinę. DHEA zapobiega hiperplazji komórek beta wysp trzustkowych i poprawia obwodową utylizację insuliny [25-26].

Możliwe, że ważną rolę w działaniu DHEA odgrywają właściwości antyoksydacyjne w stosunku do wolnych rodników tlenowych [27]. Glikemia determinuje nadprodukcję rodników tlenowych, które są odpowiedzialne za hiperagregację płytek krwi, dysfunkcje nerwów obwodowych i śródbłonna naczyń oraz promocję miażdżycy [28]. DHEA wywiera efekt antyoksydacyjny – redukuje stężenie glutationu, dysmutazy nadtlenkowej i katalazy. Także cząsteczki LDL są mniej wrażliwe na oksydację po inkubacji z DHEA.

Wykazano, że DHEA może modulować dokomórkowy napływ kationów wapnia, co wywiera efekt antyhipertensyjny [21]. Ponieważ zwiększona zawartość cząstek wapnia związana jest z opornością insulinową [29], nie można wykluczyć, że DHEA może poprawiać działanie insuliny zmniejszając wewnątrzkomórkową zawartość kationów wapnia.

Wobec tych doniesień, mechanizm wpływu DHEA na metabolizm glukozy wydaje się być korzystny [30], ale wciąż mało poznany.

4.2. DHEA i metabolizm lipidów

Wpływ DHEA na stężenia lipidów i lipoprotein nie jest jednoznacznie określony. Badania przeprowadzone u zwierząt wykazały, że przyjmowanie DHEA obniża stężenie cholesterolu i frakcji LDL, w stopniu zależnym od dawki DHEA [31-32]. DHEA hamuje aktywność dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej, zmniejszając poziom NADP niezbędnego do podtrzymywania lipogenezy. Badania epidemiologiczne przeprowadzone przez Barrett-Connor i innych autorów [33-34], wykazały, że stężenia DHEA dodatnio korelują z stężeniami HDL-cholesterolu. Wykazano również ujemną korelację pomiędzy DHEA a stężeniami cholesterolu całkowitego i LDL-cholesterolu [33,35]. Jednakże, inni autorzy obserwowali negatywną korelację DHEA ze stężeniami HDL-cholesterolu albo nie wykazali korelacji DHEA ze stężeniami LDL-cholesterolu [3,5].

W kilku badaniach z zastosowaniem dużych dawek DHEA (1600 mg/d przez miesiąc) u mężczyzn i kobiet wykazano obniżenie stężeń cholesterolu całkowitego i LDL-cholesterolu [36-37, 43]. Wyniki naszej obserwacji wskazują, że 40 dni suplementacji DHEA w dawce 150 mg/d prowadzi do obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego o około 7% i LDL-cholesterolu o około 10%. Podobne wyniki uzyskano stosując 100 mg DHEA przez 3 miesiące u starszych mężczyzn [38]. Jednakże stężenia triglicerydów i HDL-cholesterolu nie zmieniły się istotnie, podczas gdy we wspomnianej pracy obserwowano obniżenie się stężeń tej frakcji. Podobnie Morales i wsp. wykazali obniżenie się stężenia HDL-cholesterolu po zastosowaniu 100 mg DHEA u mężczyzn [39].

Natomiast w kilku niedawno opublikowa-

nych pracach nie wykazano żadnego wpływu 50 mg DHEA, a więc dawki znacznie mniejszej niż w omawianej pracy, na stężenia lipidów u mężczyzn [40-41].

4.3. DHEA i stężenia hormonów

Nadal pozostaje otwarte pytanie, czy DHEA wywiera swoje efekty bezpośrednio, czy też po przemianie do estrogenów i androgenów [42].

Wykazaliśmy, że wyrównywanie niedoboru DHEA prowadziło do 4,5-krotnego wzrostu stężeń DHEA w surowicy. Odnotowaliśmy także statystycznie istotny wzrost stężeń estradiolu podczas otrzymywania DHEA. Tak więc wyniki naszej obserwacji wydają się potwierdzać wcześniejsze doniesienia wskazujące na istotny wzrost stężeń estrogenów podczas stosowania DHEA u mężczyzn [43]. Z kolei Labrie i inni autorzy [44,45] nie obserwowali zmian stężeń testosteronu, dihydrotestosteronu, estronu i estradiolu po 2 tygodniach przyjmowania DHEA u mężczyzn, podczas gdy stężenia skonjugowanych metabolitów tych hormonów wzrosły.

Stężenia IGF-1 obniżają się wraz z wiekiem i korelują ze stężeniami DHEA [29]. Donath i wsp. [46] wykazał, że IGF-1 wykazuje korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Obniża stężenia insuliny, zwiększa wrażliwość na insulinę i poprawia profil lipidowy. Sugerowano, że suplementacja DHEA zwiększa stężenia IGF-1 [45]. Jednakże wyniki naszych obserwacji nie wykazały wpływu DHEA na stężenia IGF-1.

Reasumując, w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu wykazaliśmy, że stosowanie DHEA u mężczyzn z niskimi stężeniami DHEA i koronarograficznie potwierdzoną miażdżycą tętnic wieńcowych może wywierać dobroczynny wpływ na czynniki ryzyka choroby wieńcowej. Obserwowaliśmy istotne zmniejszenie oporności insulinowej, stężeń insuliny i lipidów aterogennych. Podobne korzystne zmiany obserwowaliśmy wcześniej po wyrównywaniu niedoboru testosteronu [47-48]. Wyniki tego badania sugerują, że także stosowanie DHEA może mieć wywierać korzystny wpływ na wskaźniki chorób układu sercowo-naczyniowego. Konieczne są jednak dalsze badania, które powinny przyczynić się do lepszego poznania korzyści i potencjalnego ryzyka długoterminowego stosowania DHEA u mężczyzn.

Piśmiennictwo

1. Vermeulen A, Kaufman JM Androgens and cardiovascular disease in men and women. *Aging Male* 1998;1:35-50.
2. Adamkiewicz M., Zgliczynski S, Slowinska-Srzednicka J et al. The relationship between plasma androgens (dehydroepiandrosterone sulfate and testosterone) and coronary arteriosclerosis in men: the lower the androgens, the higher the coronary score of arteriosclerosis. *Aging Male* 1999;2:22-32
3. Orentreich N, Brind JL, Rizer RL et al. Age changes and sex differences in serum DHEA sulfate concentrations throughout

- adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:551-555.
4. Herrington DM, Gordon GB, Achuff SC et al. Plasma dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in patients undergoing diagnostic coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:862-870.
 5. Nestler JE, Clore JN, Blackard WG et al. Dehydroepiandrosterone: the „missing link“ between hyperinsulinemia and atherosclerosis? *FASEB J* 1992;6:3073-3075
 6. Alexandersen P, Haarbo J, Christiansen C et al. The relationship of natural androgens to coronary heart disease in males: a review. *Atherosclerosis* 1996;125:1-13
 7. Tamagno E, Aragno M, Bocuzzi G et al. Oxygen free radical scavenger properties of dehydroepiandrosterone. *Cell Biochem Funct* 1998 ;16:57-63
 8. Barrett-Conor E., Khaw KT, Yen SSC et al. A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate, mortality and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1986;315:1519.
 9. Eich DM, Nestler JE, Johnson DE et al. Inhibition of Accelerated Coronary Atherosclerosis With Dehydroepiandrosterone in the Heterotopic Rabbit Model of Cardiac Transplantation. *Circulation* 1993; 87:261-269
 10. Philips GB, Pinkernell BH, Jing T-Y et al. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb* 1994;14:701-706
 11. Slowinska-Srzednicka J, Zgliczynski S, Ciswicka M et al. Decreased plasma dehydroepiandrosterone concentration in young men after myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1989;79: 197-203
 12. Mitchell LE, Sprecher DL, Borecki IB et al. Evidence for an association between dehydroepiandrosterone sulfate and non-fatal, premature myocardial infarction in males. *Circulation* 1994;89
 13. Legrain S, Massien C, Lahlou N et al. Dehydroepiandrosterone replacement administration: pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in healthy elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3208-3217
 14. Duncan MH, Singh BM, Wise PH et al. A simple measure of insulin resistance. *Lancet* 1995;346:120-121
 15. Legro RS, Finegoot D, Dunaif A et al. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83: 2694-2698
 16. Ernst E Plasma fibrinogen-an independent cardiovascular risk factor. *J Int Med* 1990;227:365-372
 17. Simon D, Preziosi P, Barrett-Connor E et al Interrelation between plasma testosterone and plasma insulin in healthy adult men: The Telecom Study. *Diabetologia* 1992;35:173-177
 18. Haffner SM. The importance of hyperglycemia in the non fasting state to the development of cardiovascular disease. *Endoc Rev* 1998;19:583-592
 19. Fontbonne A, Charles MA, Thibault N et al. Hyperinsulinaemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: the Paris Prospective Study, 15-year follow-up. *Diabetologia* 1991;34:356-361
 20. Haffner SM, Valdez RA, Mykkanen L et al. Decreased testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate concentration are associated with increased insulin and glucose concentrations in nondiabetic men. *Metabolism* 1994;43:599-603
 21. Paolisso G, Ammendola S, Rotondi M et al. Insulin resistance and advancing age: what role for dehydroepiandrosterone sulfate? *Metabolism* 1997;46:1281-1286
 22. Yamaguchi Y, Tanaka S-I, Yamakawa T et al. Reduced serum dehydroepiandrosterone levels in diabetic patients with hyperinsulinemia. *Clin Endocrinol* 1998;49:377-383
 23. Nestler JE, Beer NA, Jakubowicz DJ et al. Effects of insulin reduction with Benfluorex on serum dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate and blood pressure in hypertensive middle-aged and elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80: 700-706
 24. Kimura M, Tanaka S-I, Yamada Y et al. Dehydroepiandrosterone decreases serum tumor necrosis factor- α and restores insulin sensitivity: independent effect from secondary weight reduction in genetically obese Zucker fatty rats. *Endocrinology* 1998;139: 3249-3253
 25. Coleman DL, Leiter EH, Schwizer RW Therapeutic effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) in diabetic mice. *Diabetes* 1982;31:830-833
 26. Coleman DL, Schwizer RW, Leiter EH Effect of genetic background on the therapeutic effects of dehydroepiandrosterone in diabetes-obesity mutants and in aged-normal mice. *Diabetes* 1984;33:26-32
 27. Tamagno E, Aragno M, Bocuzzi G et al. Oxygen free radical scavenger properties of dehydroepiandrosterone. *Cell Biochem Funct* 1998;16:57-63
 28. Aragno M, Tamagno E, Gatto W et al. Dehydroepiandrosterone protects tissues of streptozotocin-treated rats against oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 1999;26:1467-1474
 29. Barbagallo M, Shan J, Pang PK Effect of DHEA-S in cellular calcium responsiveness and vascular reactivity. *Hypertension* 1995;26:1065-1069
 30. Kawano H, Yasue H, Kitagawa A et al. Dehydroepiandrosterone supplementation improves endothelial function and insulin sensitivity in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3190-3195
 31. Haffa AL, MacEven EG, Kurzman ID et al. Hypocholesterolemic effect of exogenous DHEA administration in the Rhesus monkey. *In Vivo* 1994;8:993-997
 32. Kurzman ID, MacEven EG, Haffa AL Reduction in body weight and cholesterol in spontaneously obese dogs by dehydroepiandrosterone. *Int J Obes* 1990;14:95-104
 33. Barrett-Connor E, Gootman-Gruen D The epidemiology of dehydroepiandrosterone sulfate and cardiovascular disease. *Ann N Y Acad Sci* 1995;774:259-280
 34. Haffner SM, Mykkanen L, Waldez RA et al. Relationship of sex hormones to lipids and lipoproteins in non-diabetic man. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1610-1615
 35. Nafziger AN, Jenkins PL, Bowlin SJ et al. Dehydroepiandrosterone lipids and apoproteins association in a free living population. *Circulation* 1990;82:469
 36. Flynn MA, Weaver-Osterholtz D, Sharpe-Timms KL et al. Dehydroepiandrosterone replacement in aging humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1527-1533
 37. Mortola JF, Yen SSC. The effects of oral dehydroepiandrosterone on endocrine metabolic parameters in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:696-704
 38. Yen SSC, Morales AJ, Khorram O et al. Replacement of DHEA in aging men and women: potential remedial effects *Ann NY Sci* 1995;443:128-142
 39. Morales AJ, Lolan JJ, Nelson JC et al. Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women in advanced age. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1360-1367
 40. Jędrzejuk D, Mędraś M, Milewicz A et al. Dehydroepiandrosterone replacement in healthy men with age-related decline of DHEA-S: effects on fat distribution, insulin sensitivity and lipid metabolism. *The Aging Male* 2003;6:151-156
 41. 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;86:4686-4692
 42. Ebeling P, Koivisto VA Physiological importance of dehydroepiandrosterone. *Lancet* 1994;343:1479-1481
 43. 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;84:2170-2176
 44. Labrie F, Belanger A, Cusan L et al. Physiological changes in dehydroepiandrosterone are not reflected by serum levels of active androgens and estrogens but of their metabolites: intracrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2403-2409
 45. Nestler JE, Barlascini C, Clore J et al. 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
 46. Donath MY, Sudsch G, Yan XW et al. Acute cardiovascular effects of insulin-like growth factor-I in patients with chronic heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3177-3183
 47. Zgliczyński S, Ossowski M, Słowińska-Srzednicka et al. Effect of testosterone replacement therapy on lipids and lipoproteins in hypogonadal elderly men. *Atherosclerosis* 1996;121:35-43
 48. Rabijewski M, Kubuj M, Zgliczyński S. Skuteczność i bezpieczeństwo hormonalnego leczenia zastępczego (H LZ) testosteronem u starszych mężczyzn z hipogonadyzmem. *Endokrynologia Polska* 2003;3(54):293-300