DHEA-S – NOWE KIERUNKI W PRAKTYCE KLINICZNEJ

DHEA-S – NEW TRENDS IN CLINICAL PRACTICE

Aleksandra FIGAS[1], Zuzanna AURAST[1], Karolina MIZERA[1], Michał GRZEJDA[1], Agnieszka RABIZA[1], Maciej OWECKI[2]

[1]Studenckie Koło Naukowe Zdrowia Publicznego, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
[2]Zakład Zdrowia Publicznego, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie: Siarczan dehydroepiandrosteronu (DHEA-S) jest hormonem steroidowym produkowanym w korze nadnerczy. Jest istotny dla funkcjonowania ludzkiego organizmu, gdyż bierze udział w prawidłowej pracy układu nerwowego, czy sercowo-naczyniowego. Opisuje się jego nieprawidłowy poziom we krwi w wielu procesach patologicznych, takich jak: rak piersi, COVID-19 oraz depresja. W związku z tym rozważa się jego potencjalną rolę w leczeniu niektórych zaburzeń, w tym uporczywych objawów okresu okołomenopauzalnego u kobiet. Ta publikacja stanowi podsumowanie dotychczasowych badań i prac na temat DHEA-S, jego fizjologii i zastosowania klinicznego.

Słowa klucz: DHEA-S, hormony płciowe, hormony steroidowe

Summary: Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) is a steroid hormone produced in the adrenal cortex. It is important for the functioning of the human body because it is involved in the proper functioning of the nervous and cardiovascular systems. Abnormal DHEA-S blood levels are described in many pathological processes, such as breast cancer, COVID-19 and depression. Therefore, its potential role in the treatment of certain disorders, including persistent perimenopausal symptoms in women, is under consideration. This publication summarizes the research on DHEA-S, its physiology and clinical application.

Keywords: DHEA-S, sex hormones, steroid hormones

WSTĘP

Siarczan dehydroepiandrosteronu (DHEA-S) jest hormonem obficie występującym w organizmie człowieka [1]. DHEA-S jest hormonem steroidowym produkowanym głównie w korze nadnerczy [2]. Choć jego działanie nie jest jeszcze całkowicie zbadane, wykazano że DHEA-S ma istotny wpływ na szereg procesów fizjologicznych związanych z funkcjonowaniem m.in. układu nerwowego, endokrynnego oraz krążenia [3, 4, 5]. Ponadto zbadano jego rolę w przebiegu chorób takich jak: rak piersi, zaburzenia psychiatryczne, choroby autoimmunologiczne oraz choroby płuc, w tym COVID-19. Zauważono, że w przebiegu wyżej wymienionych patologii stężenie DHEA-S nierzadko odbiega od normy [2, 6, 7, 8, 9]. Co więcej, oznaczanie poziomu DHEA-S w surowicy jest zalecane w przypadku występowania u pacjenta objawów hiperandrogenizacji takich jak: hirsutyzm, nadmierne owłosienie twarzy, uporczywy trądzik oraz niepłodność [10]. Z kolei preparaty zawierające dehydroepiandrosteron (DHEA) znajdują zastosowanie w leczeniu wielu schorzeń m.in. suchości pochwy czy zaburzenia libido u kobiet [11, 12]. Dodatkowo, na podstawie wniosków z przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych, można przyjąć, że stosowanie DHEA i DHEA-S u pacjentów z niskim poziomem tych hormonów, poprawia wyniki leczenia niektórych chorób, m.in. dystrofii mięśniowej, czy niedoczynność tarczycy u starszych mężczyzn [13, 14].

Prezentowana praca podsumowuje dotychczasową wiedzę na temat DHEA-S, z uwzględnieniem jego roli w procesach patologicznych i zastosowania w praktyce klinicznej.

BIOCHEMIA

DHEA-S jest hormonem steroidowym, androgenem produkowanym głównie w korze nadnerczy – u kobiet 100%, u mężczyzn 70-95% [2]. DHEA (hormon prekursorowy) może być wytwarzany w nadnerczach, gonadach, tkance tłuszczowej, mózgu i w skórze. Konwersja do DHEA-S zachodzi odwracalnie w nadnerczach, wątrobie i jelicie cienkim [15].

Synteza DHEA-S jest inicjowana przez CYP11A1, który odszczepia łańcuch boczny cholesterolu po dwóch reakcjach hydroksylacji dzięki aktywności 20,22-hydroksylazy, 20-22 desmolazy cholesterolu i doprowadza do wytworzenia pregnenolonu. Ten etap syntezy hormonów zachodzi w błonie wewnętrznej mitochondrium [15, 16]. Transport cholesterolu przez błony mitochondrialne wymaga udziału białka StAR (ang. *Steroidogenic Acute Regulatory Protein*). Pregnenolon jest dwuetapowo konwertowany w warstwie siatkowatej do DHEA w obecności

CYP17A1. Zachodzi hydroksylacja pregnenolonu w C17 przez 17α-hydroksylazę, powstaje 17α-hydroksypregnenolon. Następnym produktem jest DHEA, wynik pęknięcia wiązania w miejscu C17-C20 z udziałem 17,20-desmolazy [15, 17]. W pozycji C17 DHEA powstaje grupa ketonowa charakterystyczna dla androgenów nadnerczowych. Pierścień B DHEA zawiera podwójne wiązanie między C6 a C7. Może być ono izomeryzowane do wiązania podwójnego między C4 i C5 w pierścieniu A przy udziale izomerazy HSD3B2 (ang. *3β-hydroxysteroid dehydrogenase/Δ5–Δ4*) [17]. DHEA jest przekształcany w DHEA-S w obecności sulfokinazy nadnerczowej, która działa na grupę hydroksylową 3β' [15, 17].

Dla receptorów dostępne i aktywne są hormony steroidowe w formie niezwiązanej [16]. Hormony steroidowe sulfatowane, w tym DHEA-S, są rezerwuarem aktywnych cząsteczek. W tej postaci są lepiej rozpuszczalne we krwi [16, 17]. W tkankach DHEA-S jest przekształcany w DHEA dzięki sulfatazie steroidowej [17]. DHEA-S w osoczu głównie jest związany z albuminami [18, 19]. Jego okres półtrwania wynosi 7-10 godzin, jest wydalany z moczem [20, 21].

FIZJOLOGIA, ROLA W ORGANIZMIE CZŁOWIEKA

DHEA-S jest estrem siarczanowym i metabolitem hormonu DHEA obecnym w ludzkiej krwi w znacznie wyższym stężeniu niż DHEA [1]. Sam DHEA-S jest nieaktywny hormonalnie, lecz łatwo ulega konwersji do aktywnych hormonalnie androgenów i estrogenów oraz do DHEA [17]. DHEA-S bywa nazywany hormonem młodości, gdyż osiąga najwyższe stężenie w surowicy krwi około 25. roku życia, a następnie stopniowo maleje [22]. Po 70. roku życia stężenie DHEA-S w surowicy krwi wynosi jedynie 10-20% stężenia obserwowanego u młodych dorosłych [23]. Ponadto DHEA-S obecny jest w wyższym stężeniu u mężczyzn niż u kobiet. Siarczan dehydropiandosteronu wykazuje stałe stężenie dobowe ze względu na długi okres półtrwania, dlatego jest dobrym markerem wydzielania androgenów nadnerczowych.

Neurosteroidom DHEA i DHEA-S przypisuje się kluczową rolę w adrenarche oraz wpływ na zachowania afektywne, pamięć i dojrzewanie kory mózgowej człowieka [5].

DHEA-S jako allosteryczny antagonista receptorów GABA(A) wpływa na pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego, a jego działanie jest regulowane przez pozostałe steroidy w układzie nerwowym [5]. Znaczne wahania stężenia DHEA-S w surowicy w trakcie życia: w okresie prenatalnym oraz przedpokwitaniowym, sugerują jego znaczenie w rozwoju osobniczym/ontogenezie ośrodkowego układu nerwowego. Zaobserwowano korelację pomiędzy stężeniem DHEA-S w surowicy krwi i dojrzałością kory mózgowej [23]. Opisano zwiększenie

neuroplastyczności oraz zmniejszenie zmian neurodegeneracyjnych w hodowlach komórek mózgu myszy pod wpływem suplementacji DHEA-S. Wiązało się to poprawieniem pamięci długotrwałej i zmniejszeniem amnezji [24]. Sugeruje się istotny wpływ DHEA-S i jego interakcji z receptorem GABA na procesy poznawcze oraz cechy osobowości [5].

Mnogość procesów fizjologicznych, w których bierze udział DHEA-S, powoduje, że nieprawidłowe stężenie może przyczyniać się do wielu schorzeń opisanych w dalszej części pracy.

PATOLOGIE

RAK PIERSI

Jedną z patologii, w której udowodniono rolę nieprawidłowych wartości DHEA-S jako czynnika ryzyka nowotworzenia jest rak sutka [9]. Szczególną rolę DHEA-S w patofizjologii raka piersi przedstawiono w badaniu Gabrielsona, które wykazało, że podwyższony poziom DHEA-S w osoczu, poprzez konwersję do estrogenów, może być pośrednim czynnikiem ryzyka rozwoju estrogenozależnego raka piersi u kobiet w okresie pomenopauzalnym [25]. Ponadto wykazano, że DHEA-S jest mediatorem szlaku sygnałowego, zwiększającego ekspresję klaudyny-1 oraz macierzy metaloproteinazy-9 (ang. *Matrix metallopeptidase 9*, MMP-9), które są czynnikami ryzyka inwazji oraz migracji komórek nowotworowych raka piersi, a więc tym samym istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia przerzutów [26]. Wspomniany mechanizm oraz wyniki kolejnego badania Upmanyu przemawiają za tezą, że niskie lub prawidłowe stężenie DHEA-S może być pozytywnym czynnikiem rokowniczym w terapii estrogenozależnego raka piersi [9]. W przeciwieństwie do wyżej wspomnianych wyników, badanie retrospektywne Kenslera z 2018 roku nie udowodniło istotnego statystycznie wpływu podwyższonego stężenia DHEA-S w osoczu na pięcioletnie przeżycie kobiet z rakiem piersi. Autor podkreśla potrzebę dalszych badań poświęconych roli DHEA-S i innych hormonów w leczenie w raku piersi [27].

ZESPÓŁ POLICYSTYCZNYCH JAJNIKÓW

Stwierdzono, że u 20-30% kobiet z zespołem policystycznych jajników (ang. *Policystic Ovary Syndrome,* PCOS) zwiększony jest poziom prekursorów androgenów nadnerczowych, których głównym markerem jest DHEA-S [10]. Nie wykazano, czy zwiększony poziom tych prekursorów determinuje PCOS, ale badanie Goodarzi wskazuje, że może on skutkować występowaniem fenotypu podobnego do PCOS [28]. Co więcej udowodniono, że u kobiet z PCOS bez otyłości poziom DHEA-S we krwi był wyższy, w porównaniu do otyłych kobiet z PCOS oraz u kobiet bez stwierdzonego PCOS. Wykazano również, że izolowane badanie

poziomu DHEA-S jest mniej miarodajnym markerem niż FAI (Free Androgen Index – współczynnik wolnych androgenów, stosunek testosteronu do SHGB) i GF score (skala Ferrimana-Gallwaya – ocenia nasilenie hirsutyzmu u kobiet przed menopauzą) w diagnostyce PCOS [10]. Z kolei w badaniu Chena wykazano, że u kobiet z PCOS i wysokim poziomem DHEA-S, po uwzględnieniu zwiększonego poziomu testosteronu i insulinooporności, częściej występuje trądzik, a także istnieje istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia otyłości brzusznej [29].

ŁYSIENIE ANDROGENOWE O WCZESNYM POCZĄTKU U MĘŻCZYZN

Wyższe stężenie DHEA-S w osoczu odnotowano także u mężczyzn z łysieniem androgenowym o wczesnym początku [30]. Łysienie o wczesnym początku uważane jest za kliniczną manifestację męskiego ekwiwalentu PCOS, ponieważ uważa się, że mają one wspólne podłoże genetyczne [31]. Co ważniejsze, wyższy poziom DHEA-S w osoczu, wraz z parametrami takimi jak: BMI >25 kg/m^2, insulinooporność oraz SHBG <25 nmol/l, niosą większe ryzyko wystąpienia dysfunkcji gonad, łagodnych zmian prostaty oraz raka prostaty u mężczyzn [30]. Warto podkreślić, że łysienie androgenowe o wczesnym początku u mężczyzn jest istotne klinicznie, ponieważ w badaniu Cannarelli udowodniono, że jego występowanie wiąże się także z podwyższonym ryzykiem wystąpienia cukrzycy typu 2 oraz incydentów sercowo-naczyniowych [31].

ACTH-ZALEŻNY I ACTH-NIEZALEŻNY ZESPÓŁ CUSHINGA

Zwiększone stężenie przedoperacyjne w osoczu DHEA-S oraz innych hormonów steroidowych produkowanych przez nadnercza, stanowi ważny czynnik predykcyjny wystąpienia nawrotu ACTH-zależnego zespołu Cushinga, po usunięciu gruczolaka przysadki produkującego ACTH [3]. Pacjenci z obniżonym przedoperacyjnie DHEA-S, oraz zwiększonym BMI, po leczeniu pozostali dłużej w remisji choroby w stosunku do grupy pacjentów z wyższym wyjściowym poziomem DHEA-S [32]. Ponadto wykazano, że DHEA-S może służyć w diagnostyce różnicowej między ACTH-zależnym zespołem Cushinga, a ACTH-niezależnym zespołem Cushinga. Pacjenci z ACTH-niezależnym zespołem Cushinga mieli obniżony poziom DHEA-S w osoczu, w porównaniu z grupą pacjentów chorych na ACTH-zależny zespół Cushinga. Może to okazać się szczególnie istotne w różnicowaniu grup pacjentów z ACTH-niezależnym zespołem Cushinga z podwyższonym ACTH, a pacjentami z ACTH-zależnym zespołem Cushinga [3].

CHOROBY PŁUC I COVID-19

Udowodniono związek poziomu DHEA-S w osoczu z odpowiednim funkcjonowaniem płuc [33]. U kobiet powiązano zależność niskiego poziomu DHEA-S z upośledzeniem funkcji płuc oraz restrykcjami w przepływie powietrza, co

wiązało się z gorszymi wynikami natężonej pojemności życiowej (ang. *Forced Vital Capacity,* FVC) i natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (ang. *Forced Expiratory Volume in One Second*, FEV1) w spirometrii [34]. Istnieją również doniesienia o wpływie SARS-CoV-2 na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza. U 40% badanych, którzy przebyli COVID-19, stwierdzono wtórną niedoczynność nadnerczy z niskim poziomem DHEA-S w osoczu [8].

OSTEOPOROZA

Związane z wiekiem zmniejszenie poziomu DHEA-S w osoczu powoduje zmniejszoną gęstość masy kostnej, co klinicznie objawia się osteopenią i osteoporozą [35]. Wykazano, że zmniejszony poziom DHEA-S w osoczu, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem złamań kości, innych niż kręgi u starszych mężczyzn, przy czym największe ryzyko występowało, gdy poziom DHEA-S w osoczu był niższy niż 0,60 mg/ml [36].

ROLA PROTEKCYJNA W OCHRONIE ŚRÓDBŁONKA

Obniżony poziom DHEA i DHEA-S ma związek z procesami starzenia oraz zapadalnością na choroby sercowo-naczyniowe, takie jak: nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, miażdżyca, czy nadciśnienie płucne, a także wystąpienia zawału serca [37]. Niski poziom DHEA-S w osoczu koreluje również z występowaniem cukrzycy typu 2. Powyższe wyniki są sprzeczne z przytoczonym wcześniej badaniem Cannarelli, z którego wynika, że wysoki poziom DHEA-S koreluje z wymienionymi schorzeniami. Wspomniana rozbieżność może wynikać z istotnej roli pozostałych czynników współistniejących (BMI >25 kg/m^2, insulinooporność oraz SHBG <25 nmol/l) w łysieniu androgenowym o wczesnym początku, w zapadalności na cukrzycę typu 2 oraz choroby sercowo-naczyniowe [31]. Co więcej, obniżone stężenie DHEA-S jest związane ze spadkiem stężenia białka C, co sprzyja występowaniu incydentów zakrzepowo-zatorowych [37]. Dwa niezależne badania – Janssona oraz Kiechela wykazały częstsze 10-letnie przeżycie u pacjentów po zawale serca z niskim stężeniem DHEA-S w osoczu [4, 38]. Ponadto inni badacze wykazali, że u osób starszych istnieje związek niskiego poziomu DHEA-S ze zwiększonym ryzykiem zawału serca, hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz śmierci. Na podstawie wspomnianych doniesień DHEA-S został nazwany markerem patologicznych procesów związanych ze starzeniem [39].

PRZEDWCZESNE DOJRZEWANIE

Badania wykazały wpływ podwyższonego stężenia DHEA-S na przedwczesne dojrzewanie dziewcząt. Ma to związek z przedwczesnym adrenarche, które wynika z produkcji androgenów nadnerczowych w zbyt dużej ilości dla wieku i płci, przed upływem 8. roku życia dla dziewczynek i 9. dla chłopców. Dziewczęta, u których w wieku 7 lat notowano poziom DHEA-S powyżej normy, przechodziły thelar-

che, pubarche oraz menarche wcześniej niż te, których poziom DHEA-S mieścił się w granicach normy. Podobnej zależności nie udowodniono jednak u chłopców w tym samym wieku [40, 41]. Dodatkowo wykazano, że otyłość u dzieci może dwukrotnie zwiększać ryzyko podwyższonego stężenia DHEA-S [41].

SARKOPENIA

Sarkopenia jest istotnym problemem zdrowotnym, szczególnie wśród osób starszych. Wśród czynników ryzyka wystąpienia sarkopenii wymienia się między innymi obniżone stężenie DHEA-S. U osób w podeszłym wieku spada poziom DHEA-S, co wiąże się ze spadkiem anabolicznego działania hormonu oraz jego metabolitów (DHEA, testosteronu) i prowadzi do zaburzenia równowagi anaboliczno-katabolicznej m.in. w tkance mięśniowej [42, 43]. W badaniu klinicznym Konga przedstawiono związek pomiędzy hormonami płciowymi: DHEA-S, wolnym testosteronem i estradiolem, a masą mięśniową, siłą mięśniową i architekturą kości u kobiet w wieku pomenopauzalnym i mężczyzn w okresie andropauzy [44]. U kobiet w wieku pomenopauzalnym głównym źródłem estradiolu staje się DHEA-S, pomimo tego, że jego wolny poziom ulega obniżeniu wraz z wiekiem, ze średnią utratą 60% pomiędzy 30. a 50. rokiem życia w okresie menopauzalnym, co związane jest ze zmianami w układzie neuroendokrynnym [45, 46]. W badanej grupie kobiet opisano istotne statystycznie powiązanie niskiego poziomu DHEA-S i wolnego testosteronu ze słabszą siłą mięśniową niezależnie od wyjściowej masy mięśniowej. Z kolei u mężczyzn w okresie andropauzy wykazano korelację pomiędzy niskim poziomem wolnego testosteronu, a osłabieniem siły mięśniowej i zaburzonej mikroarchitektury kości [44]. Należy podkreślić, że wyniki dotychczasowych badań nie wskazują jednoznacznie, że niski poziom DHEA-S stanowi bezpośrednią przyczynę wystąpienia sarkopenii [47]. Być może znaczenie ma stosunek ilościowy stężeń poszczególnych steroidów nadnerczowych. Jako przykład można podać badanie, które przeprowadzono wśród pacjentów powyżej 65. roku życia, chorujących na cukrzycę typu drugiego, w którym wykazano, że wzrost stosunku stężenia kortyzolu do stężenia DHEA-S w surowicy (wzrost stężenia kortyzolu, a spadek DHEA-S), wiązał się z większym ryzykiem wystąpienia sarkopenii. Co więcej, wraz ze wzrostem tego stosunku, choroba miała cięższy przebieg [43].

REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW

Obniżony poziom DHEA-S może również występować w chorobach reumatycznych. Badania wykazały niższe średnie stężenie DHEA-S (i testosteronu) w surowicy pacjentów chorujących na reumatoidalne zapalenia stawów (RZS) w porównaniu do osób zdrowych. Ponadto zauważono, że prawidłowe wartości tego hormonu działają protekcyjnie, dzięki właściwościom przeciwzapalnym jakie wykazują androgeny. W związku z tym przypuszcza się, iż niedobór androgenów może być jednym z czynników biorących udział w wywoływaniu RZS [7].

DEPRESJA

Poziom DHEA-S badano również u osób chorujących na depresję. Wyniki badań nie są jednak jednoznaczne. Część z nich wykazuje niższy poziom DHEA-S w porównaniu z osobami zdrowymi [6]. Inne porównywalny z grupą kontrolną [48]. Zbadano również korelację między ciężkością przebiegu depresji, a poziomem DHEA-S. W badaniu Uha podzielono uczestników na 4 grupy – o bardzo łagodnym, łagodnym, umiarkowanym i ciężkim przebiegu choroby. U pacjentów z ciężką postacią depresji stężenie DHEA-S było znacznie obniżone, jednak u osób chorujących na depresję o łagodnym lub umiarkowanym przebiegu, stężenie tego hormonu rosło wraz ze wzrostem ciężkości choroby. Podejrzewa się, iż ma to związek z kompensacyjnym zwiększeniem wydzielania DHEA-S w odpowiedzi na zaburzenia depresyjne. W przypadku nieprawidłowego działania tego mechanizmu, dochodzi do pogłębienia depresyjnego stanu chorego [49]. U chorych na depresję wykryto także mniejsze wydzielanie DHEA-S oraz DHEA przez korę nadnerczy w odpowiedzi na nagły stres [50].

Uzupełnieniem tych wiadomości może być informacja na temat przebiegu depresji u pacjentów zakażonych HIV. U osób tych często występują subkliniczne zespoły depresyjne lub dystymie [51]. W kontrolowanym badaniu klinicznym podawano grupie badanej przez 8 tygodni od 100 do 400 mg/d DHEA, zaczynając od dawki początkowej 100 mg/d w pierwszym tygodniu i oceniano z użyciem skali oceny depresji Hamiltona wyniki leczenia w porównaniu z grupą placebo. Wykazano, że zastosowanie leczenia DHEA w tej grupie pacjentów przyniosło korzyści, poprzez zmniejszenie objawów depresyjnych [52].

INNE ZABURZENIA PSYCHIATRYCZNE

Nieprawidłowe działanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza i związany z tym nieprawidłowy poziom DHEA-S, opisano również w innych zaburzeniach psychiatrycznych. U mężczyzn i kobiet w pierwszym epizodzie psychotycznym wykryto wyższe stężenie tego hormonu w porównaniu z osobami zdrowymi [53]. Zbyt wysoki poziom DHEA-S w surowicy wykazano ponadto wśród mężczyzn podczas pierwszego epizodu schizofrenii, jednak nie zaobserwowano tego w dalszym toku choroby oraz u kobiet [54, 55]. Jako lepszy marker w schizofrenii uznaje się stosunek DHEA-S (oraz DHEA) do kortyzolu, który u pacjentów z tą chorobą jest wyższy niż u osób zdrowych [54]. Dodatkowo podejrzewa się, że związek ze schizofrenią może mieć zaburzenie przekształcania DHEA do DHEA-S [54]. Badania przeprowadzone na osobach z zespołem stresu pourazowego, wykazały znacznie wyższe poziomy DHEA-S w porównaniu do osób, które nie doświadczyły traumatycznego przeżycia, jednak nie zauważono tej zależności w porównaniu do osób, które doświadczyły traumy [56].

LECZENIE

Zarówno DHEA jak i DHEA-S są ważnymi składowymi w produkcji androgenów i estrogenu, a ich suplementacja może złagodzić objawy związane z niedoborami hormonalnymi u kobiet w wieku pomenopauzalnym. Na przestrzeni lat przeprowadzono wiele badań klinicznych oceniających czy stosowanie DHEA ma wpływ na objawy pomenopauzalne, funkcje seksualne, masę mięśniową i kostną, zmęczenie czy terapię astmy. W badaniu klinicznym Stomati oceniono wpływ trzymiesięcznej doustnej suplementacji 50 mg/d DHEA-S oraz 17-β-estradiolu (50mcg) w formie plastrów transdermalnych u kobiet po menopauzie, w odniesieniu do zmian w stężeniach hormonów i efektów neuroendokrynnych oraz behawioralnych. Wszystkie pacjentki przed oraz po 1., 2. i 3. miesiącu terapii wypełniały kwestionariusz Kuppermana, który zawierał takie informacje jak objawy psychologiczne czy naczynioruchowe. Jednocześnie w grupie kobiet przyjmujących DHEA-S, odnotowano statystycznie istotny wzrost stężenia DHEA-S, DHEA, androstendionu, testosteronu, estradiolu i β-endorfin w osoczu od 1. miesiąca terapii w przeciwieństwie do grupy, z zaaplikowanym plastrem transdermalnym, gdzie nie odnotowano zmian w stężeniach wyżej wspomnianych hormonów z wyjątkiem estradiolu i β-endorfin. Zwiększenie poziomu hormonu wzrostu, odnotowano we wszystkich grupach badanych wyłącznie w 1 miesiącu terapii. Osoczowy poziom LH i FSH uległ obniżeniu w 2. i 3. miesiącu u pacjentek stosujących DHEA-S i plastry z estradiolem lub same plastry z estradiolem. U wszystkich pacjentek odnotowano istotną statystycznie poprawę, w odniesieniu do zaburzeń psychologicznych, czy subiektywnej niestabilności układu naczynioruchowego. W badaniu wykazano pozytywne efekty terapii DHEA-S na układ endokrynny, neuroendokrynny i parametry behawioralne [57].

BRAK OWŁOSIENIA ŁONOWEGO U NASTOLATEK

Niedobory DHEA i DHEA-S mogą występować też u dzieci i są związane z nieprawidłowym wykształceniem niektórych trzeciorzędowych cech płciowych u dziewczynek. Rozwój włosów na wzgórku łonowym u nastolatek jest związany z produkcją hormonów kory nadnerczy, głównie DHEA-S. Brak rozwoju lub występowania owłosienia jest spowodowany niedoborem odpowiednich hormonów, co występuje w zaburzeniach ich biosyntezy, niewydolności kory nadnerczy lub niewrażliwością na ich działanie. Zalecana jest terapia z wykorzystaniem estrogenów, jednak czasami nie wykazuje ona pożądanego wzrostu włosów.

Opisany został przypadek braku owłosienia na wzgórku łonowym u 2 nastolatek z niedoborem 17-hydroksylazy oraz 2 nastolatek z uogólnionym niedoborem hormonów przysadki, które były leczone różnymi dawkami preparatów DHEA-S,

w połączeniu z terapią podstawową. Doustna dzienna podaż 15 mg/m^2 DHEA-S okazała się efektywna w pobudzeniu wzrostu włosów łonowych, natomiast u pacjentek z uogólnionym niedoborem hormonów przysadki ten efekt uzyskano przy zastosowaniu większych dawek preparatu. Z tego względu, i biorąc pod uwagę właściwości DHEA-S, terapię zastępczą u pacjentów z niedoczynnością kory nadnerczy można uznać za racjonalną [58].

DYSPAREUNIA U KOBIET W WIEKU POMENOPAUZALNYM

W pochwie obecne są enzymy steroidogenne, biorące udział w transformacji DHEA w estrogeny, które oddziaływają na ścianę pochwy i jej warstwę nabłonkową, mięśniową i błonę podstawną [59]. Atrofia warstwy nabłonkowej śluzówki pochwy i sromu powiązana jest ze zmniejszoną sekrecją śluzu, poziomu bakterii z rodzaju *Lactobacillus* oraz wzrostem pH wewnątrz pochwy [60]. Zmiany te są odpowiedzialne za występowanie objawów takich jak suchość, drażliwość i swędzenie pochwy oraz dyspareunii, występujących u 60% kobiet w wieku około- i pomenopauzalnym [61]. W randomizowanym badaniu klinicznym trzeciej fazy wykazano, że dopochwowe podanie 0,5% (6,5 mg) DHEA, wykazuje istotne statystycznie efekty kliniczne w leczeniu średniej do umiarkowanej suchości pochwy z towarzyszącą w 84% dyspareunią u kobiet w wieku pomenopauzalnym, w porównaniu do grupy kontrolnej z placebo. Jego podanie obniża pH w pochwie, podnosi liczbę komórek nabłonkowych pochwy oraz redukuje ból podczas stosunku [12]. W 2016 roku Agencja Żywności i Leków (*ang*. Food and Drug Administration, FDA) dopuściła preparat Prasteron w leczeniu średniej i ciężkiej postaci dyspareunii wtórnej do menopauzy u kobiet. Zalecane jest stosowanie czopków dopochwowych 6,5 mg codziennie u kobiet w okresie pomenopauzalnym [62].

LIBIDO U KOBIET I MĘŻCZYZN

Zmniejszony popęd płciowy jest jednym z najczęstszych zaburzeń seksualnych u kobiet [63]. U kobiet w wieku przedmenopauzalnym zmniejszenie podniecenia, popędu seksualnego i odpowiedzi seksualnej są związane z niskim poziomem DHEA-S w osoczu. Porównano zależność suplementacji 100 mg DHEA u kobiet w wieku pomenopauzalnym i mężczyzn chorujących na zmniejszony popęd płciowy, oceniając funkcje seksualne. Tylko w grupie kobiet wykazano istotne statystycznie poprawy w zakresie podniecenia, satysfakcji seksualnej powiązanej z poziomem DHEA-S, orgazmu i funkcji poznawczych, a leczenie wykazało korzystny efekt, w porównaniu do grupy mężczyzn [11]. Natomiast u mężczyzn z zaburzeniami erekcji, poziom DHEA-S jest znacząco obniżony, w porównaniu do ich zdrowych rówieśników. W przeprowadzonym randomizowanym badaniu klinicznym u mężczyzn z zaburzeniami funkcji seksualnych i obniżonym poziomem testosteronu oceniano wpływ suplementacji doustnej testosteronem, DHEA lub placebo na zaburzenia erekcji. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w wynikach między grupą kontrolną a badaną [64].

NIEDOCZYNNOŚĆ TARCZYCY ZE WSPÓŁISTNIEJĄCYMI NIEDOBORAMI DHEA-S U STARSZYCH MĘŻCZYZN

Niedoczynność tarczycy występuje częściej u kobiet, co może sugerować powiązanie z hormonami płciowymi [65, 66]. Natomiast u mężczyzn niedobór tyroksyny może objawiać się dodatkowo łysieniem, zaburzeniami erekcji, utratą masy mięśniowej, co częściej nasuwa podejrzenie niedoboru testosteronu, przez co niedoczynność tarczycy jest u nich nieco później rozpoznawana. Pacjenci z niedoczynnością tarczycy są leczeni preparatami lewotyroksyny, ale wraz z wiekiem wzrasta też ryzyko nietolerancji lewotyroksyny, dlatego poszukiwane jest leczenie wspomagające, które pozwoliłoby na zredukowanie dawek lewotyroksyny i poprawę komfortu życia starszych pacjentów z łagodną niedoczynnością tarczycy.

Przykładem powyższego podejścia jest badanie kliniczne u mężczyzn po 60. roku życia z nieleczoną niedoczynnością tarczycy i niskim poziomem osoczowym DHEA-S, którym podawano 50 mg/d preparatu DHEA przez 6 miesięcy. Podaż DHEA zmniejszyła stężenie przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej, przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie oraz tyreotropiny. W cytowanym badaniu wykazano korzystny wpływ na tarczycę oraz oś podwzgórze-przysadka-tarczyca u mężczyzn z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy i subkliniczną niedoczynnością tarczycy [13].

ZESPÓŁ CHRONICZNEGO ZMĘCZENIA

Zespół chronicznego zmęczenia często towarzyszy wielu pacjentom z zespołem fibromialgii. Występowanie epizodów intensywnego zmęczenia przez okres co najmniej 6 miesięcy współistniejących z bezsennością, nieustępujących po okresie odpoczynku bez innej uchwytnej przyczyny, pozwala na podejrzenie zespołu chronicznego zmęczenia. Pacjenci z tym schorzeniem mają suboptymalny poziom DHEA-S, dlatego proponuje się jego suplementację u kobiet 5-25 mg na dobę i 25-50 mg u mężczyzn [67].

ZMĘCZENIE U PACJENTÓW Z ZESPOŁEM SJÖGRENA

Zespół Sjögrena jest chorobą dotykającą głównie kobiet w 4. i 5. dekadzie życia, a jednym z jego objawów jest zmęczenie, które powiązane jest z niskim poziomem DHEA i DHEA-S [68]. Odnotowano pozytywną korelację pomiędzy osoczowym poziomem DHEA-S, a jakością życia seksualnego i zdrowia psychicznego u pacjentek z zespołem Sjögrena [69]. W randomizowanym badaniu klinicznym oceniano poziom zmęczenia u pacjentów z zespołem Sjögrena, gdzie grupa badana stosowała suplementację 50 mg DHEA. Zarówno w grupie placebo jak i badanej wykazano istotne statystycznie zmniejszenie uczucia zmęczenia z użyciem skali MFI-20 (ang. *Multiple Fatigue Inventory*) i jej podskali oceniających m.in. zmęczenie psychiczne, fizyczne czy zmniejszoną motywację. Należy jednak zauważyć, że tylko niewielka liczba pacjentów leczonych DHEA osią-

gnęła poziom zmęczenia podobny do swoich zdrowych rówieśników (MFI-20 <10). Z tego względu niestety autorzy stwierdzili,że substytucja 50mg/d DHEA u pacjentów z osoczowym niedoborem DHEA-S oraz odczuwającymi zmęczenie chorymi na zespół Sjögrena nie jest skuteczniejsza niż placebo [68].

DYSTROFIA MIĘŚNIOWA

U pacjentów z dystrofią mięśniową typu 1 (ang. *myotonic dystrophy type 1*, MD1) obserwuje się atrofię mięśniową, miotonię oraz zaburzenia endokrynologiczne związane z obniżonym stężeniem osoczowego poziomu DHEA-S [70]. Sugino i in. opisali efekty doustnej suplementacji 200mg DHEA-S u pacjentów chorujących na MD1, które wiązały się z istotną poprawą funkcjonowania, przy wykonywaniu codziennych czynności życiowych, zwiększeniem siły mięśniowej, zmniejszeniem miotonii oraz zmniejszeniem częstotliwości występowania bloku przewodzeniowego i przedwczesnych pobudzeń [14].

PACJENCI PO CIĘŻKICH URAZACH

U pacjentów z ciężkimi urazami, z przewagą procesów katabolicznych w stanach immunosupresji poziom DHEA i DHEA-S jest obniżony [71]. Bentley i in. zasugerowali, że u pacjentów pourazowych stosunek osoczowych poziomów kortyzolu do DHEA-S cechuje się wyższą wartością prognostyczną wyzdrowienia, niż poziom samego kortyzolu. W tym samym badaniu u kobiet i mężczyzn po ciężkim urazie (np. złamanie kości udowej czy kręgosłupa szyjnego) podano pierwszym pacjentom w kwietniu 2019 roku różne dawki DHEA: 50, 100 lub 200 mg przez okres powyżej 3 dni, w celu ustalenia optymalnej dawki do suplementacji, przy założeniu, że minimalna dolna granica poziomu DHEA-S przy suplementacji powinna wynosić 15 nmol/L. Ponadto w cytowanym badaniu oceniano funkcję neutrofili i cytokin, które związane są z reakcjami stresowymi, zainicjowanymi podczas urazu oraz ustalono optymalną drogę podania preparatu DHEA (doustną lub podjęzykową), aby uzyskać poziom DHEA i DHEA-S w osoczu podobny do wartości u zdrowych pacjentów. Autorzy wykazali, że suplementacja DHEA miała wpływ na poprawę właściwości bakteriobójczych neutrofili, poprzez podniesienie ilości reaktywnych form tlenu (ang. *reactive oxygen species*, ROS) oraz na cytokiny zapalne, oraz że próby podaży DHEA niosą obiecujące wyniki u pacjentów ze wzmożonym spadkiem DHEA-S, powiązanym z ciężkimi urazami [71].

ŚREDNIA I CIĘŻKA POSTAĆ ASTMY

Zastosowanie DHEA-S, nie DHEA, w leczeniu astmy uzasadnia się potencjalnie przeciwzapalnym działaniem tego hormonu. Koncepcja ta wykorzystana została w wielu badaniach klinicznych, na przykład badaniu Wenzel, gdzie inhalacja preparatu DHEA-S chroniła przed łagodną postacią astmy późnej, indukowanej przez alergie. Również w lekkich i średnich postaciach astmy zaobserwowano poprawę wartości $FEV_{1,}$ w powiązaniu z zastosowaną dawką DHEA-S.

W randomizowanym badaniu klinicznym wyniki 6-tygodniowych obserwacji pokazały, że u 109 pacjentów, ze średnią lub ciężką postacią astmy, zastosowanie 70 mg DHEA-S (GenaFlow) w nebulizacji jako dodatek do terapii niskimi dawkami wziewnych glikokortykosteroidów oraz długo działającymi betamimetykami (ang. *long-acting beta agonists*, LABA), poprawiło kontrolę choroby, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Oceniano z użyciem kwestionariusza kontroli astmy (ang. *Asthma Control Questionnaire*, ACQ), gdzie u pacjentów odnotowano spadek porannych zaostrzeń objawów astmy i mniejsze ograniczenia w codziennych czynnościach, a wartości FEV_1 były większe lub równe 50% dla grupy badanej. Do badania zostało zakwalifikowanych 140 pacjentów z astmą, którzy byli już leczeni minimum 3 miesiące dawkami powyżej 500 mcg odpowiednika flutykazonu i LABA, niepalących od minimum roku. U pacjentów oznaczano też średnie 24 godzinne stężenie DHEA-S i i DHEA i odnotowano odpowiednio 2,12- krotny wzrost ponad wartości endogenne i 1,35- krotny wzrost dla DHEA, w porównaniu do grupy placebo. Nie odnotowano zmian w dobowym stężeniu testosteronu w grupie badanej, a poziom estradiolu spadł o 35% na końcu leczenia, w porównaniu do wartości wyjściowych. Zarówno ocena stężenia kortyzolu w surowicy jak i w dobowej zbiórce moczu nie wykazała jego supresji w trakcie 6-tygodniowej terapii. Jednak krótki okres obserwacji, nie pozwala na jednoznaczne potwierdzenie skuteczności preparatu, w kontrolowaniu średniej i ciężkiej postaci astmy [72].

ZAKAŻENIE *TRYPANOSOMA CRUZI* NA MODELU ZWIERZĘCYM

Badano również efektywność terapii samym preparatem DHEA-S oraz w połączeniu z benznidazolem u szczurów zakażonych *Trypanosoma Cruzi* w aktywnej fazie choroby. Wykazano, że w terapii łączonej DHEA-S z benznidazolem, w porównaniu z monoterapią każdym z tych preparatów, znacząco odnotowano pozytywne efekty leczenia. Protekcyjne działanie DHEA-S, jest związane ze zwiększeniem poziomu makrofagów w otrzewnej i produkcją azotyn. Ponadto zarówno monoterapia DHEA-S, jak i terapia łączona, zmniejszała wskaźnik śmiertelności u zwierząt. Mimo, że sam preparat DHEA-S nie może być stosowany jako lek przeciw *Trypanosoma Cruzi*, pobudza on najprawdopodobniej odpowiedź Th_1 (INF-gamma, IL-2) gospodarza do walki z infekcją pasożytniczą [73].

PODSUMOWANIE

Siarczan dehydroepiandrosteronu pełni w ludzkim organizmie fizjologiczną rolę m.in. podczas adrenarche, czy rozwoju i dojrzewaniu kory mózgowej oraz związanego z tym kształtowania się pamięci i rozwoju osobniczego jak i zachowań afektywnych. Zależność między poziomem DHEA-S w osoczu, a występowaniem wielu jednostek chorobowych nie jest jeszcze do końca poznana. Przy-

puszcza się, że istnieje związek podwyższonego poziomu DHEA-S z łysieniem androgenowym czy przedwczesnym dojrzewaniem u dziewcząt. Z kolei obniżony poziom DHEA-S współistnieje ze zwiększonym ryzykiem chorób restrykcyjnych płuc u kobiet, osteoporozy i osteopenii, chorób sercowo-naczyniowych, cukrzycy typu 2 czy RZS. Ponadto oznaczenie stężenia tego hormonu może posłużyć uzupełniająco do diagnostyki różnicowej ACTH-zależnego i ACTH-niezależnego zespołu Cushinga.

Podejmuje się także próby terapeutyczne użycia DHEA w sytuacjach, w których obserwuje się niskie stężenie tego hormonu w surowicy, i w których istnieje potencjalny związek między niedoborem DHEA-S, a wystąpieniem objawów. Na przykład, zarejestrowano już preparaty DHEA, w leczeniu średniej do ciężkiej dyspareunii, związanej z menopauzą u kobiet. DHEA może znaleźć też zastosowanie w terapii obniżonego libido, sarkopenii, zespołu chronicznego zmęczenia i astmy, ale proponowane wskazania muszą zostać jeszcze potwierdzone badaniami klinicznymi. Dalsze możliwości terapeutyczne z wykorzystaniem hormonu są jeszcze na etapie badań klinicznych, jednak niewykluczone, że staną się one alternatywą dla wielu terapii.

LITERATURA

[1] BURGER, HENRY G. Androgen Production in Women. *Fertility and Sterility* 2002 **77**: 3-5.

[2] BARROU Z, CHARRU P, LIDY C. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and aging. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 1997; **24**: 233-241.

[3] EL ASMAR N, RAJPAL A, SELMAN WR, ARAFAH BM. The value of perioperative levels of ACTH, DHEA, and DHEA-S and tumor size in predicting recurrence of cushing disease.*The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2018; **103**: 477-485.

[4] JANSSON JH, NILSSON TK, VON JOHNSON O. Willebrand factor, tissue plasminogen activator, and dehydroepiandrosterone sulphate predict cardiovascular death in a 10 year follow up of survivors of acute myocardial infarction. *Heart* 1998; **80**: 334-337.

[5] MAJEWSKA MD. Neuronal Actions of Dehydroepiandrosterone Possible Roles in Brain Development, Aging, Memory, and Affect. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1995; **774**: 111-120.

[6] HU Q, ZHANG SY, LIU F, ZHANG YL, ZHU DM, ZANG YY. Clinical significance of decreased protein expression of dehydroepiandrosterone sulfate in the development of depression: A meta-analysis, *Journal of Affective Disorders* 2015; **174**: 416-423.

[7] LASHKARI M, NOORI A, OVEISI S, KHEIRKHAH M. Association of serum testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate with rheumatoid arthritis: a case control study. *Electronic Physician* 2018; **10**: 6500-6505.

[8] PAL R. COVID-19, hypothalamo-pituitary-adrenal axis and clinical implications. *Endocrine* 2020; **68**: 251-252.

[9] UPMANYU N, BULLDAN A, FAILING K, SCHEINER-BOBIS G. DHEAS prevents pro-metastatic and proliferative effects of 17ß-estradiol on MCF-7 breast cancer cells. *Biochim. Biophys. Acta – Mol. Cell Res.* 2020; **1867**: 118600.

[10] KHAN SH, RIZVI SA, SHAHID R, MANZOOR R. Dehydroepiandrosterone sulfate (dheas) levels in polycystic ovarian syndrome (pcos), *J. Coll. Physicians Surg.* 2021; **31**: 253-257.

[11] BLOCH M, MEIBOOM H, ZAIG I, SCHREIBER S, ABRAMOV L. The use of dehydroepiandrosterone in the treatment of hypoactive sexual desire disorder: A report of gender differences. *European Neuropsychopharmacology* 2013; **23**: 910-8.
[12] LABRIE F, ARCHER DF, KOLTUN W, VACHON A, YOUNG D, FRENETTE L, PORTMAN D, MONTESINO M, COTE I, PARENT J, LAVOIE L, BEAUREGARD A, MARTEL C, VAILLANCOURT M, BALSER J, MOYNEUR E, VVA PRASTERONE RESEARCH GROUP. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. Menopause. *The Journal of The North American Menopause Society* 2016; **23**: 1339-1353.
[13] KRYSIAK R, SZKRÓBKA W, OKOPIEŃ B. Impact of dehydroepiandrosterone on thyroid autoimmunity and function in men with autoimmune hypothyroidism. *International Journal of Clinical Pharmacy* 2021; **43**: 998-1005.
[14] SUGINO M, OHSAWA N, ITO T, ISHIDA S, YAMASAKI H, KIMURA F, SHINODA K. A pilot study of dehydroepiandrosterone sulfate in myotonic dystrophy. *Neurology* 1998; **51**: 586-589.
[15] GARDNER DG, SHOBACK D. Endokrynologia ogólna i kliniczna Greenspana. Czelej Lublin 2011; 370-373.
[16] NEUNZIG J, BERNHARDT R. Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) stimulates the first step in the biosynthesis of steroid hormones. *PLoS One* 2014; **9**: e89727.
[17] PROUGH RA, CLARK BJ, KLINGE CM. Novel mechanisms for DHEA action. *Journal of Molecular Endocrinology* 2016; **56**: R139-R155.
[18] BECKER KL. Principles and practice of endocrinology and metabolism. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia 2001, 712.
[19] LONGCOPE C. Dehydroepiandrosterone metabolism. *The Journal of Endocrinology* 1996; **150**: 125-127.
[20] NUSSEY S, WHITEHEAD S. Endocrinology: An Integrated Approach. *Oxford: BIOS Scientific Publishers* 2001, 158.
[21] WHITE BA, PORTERFIELD SP, Endocrine and reproductive physiology, Elsevier/Mosby Philadelphia 2013, 164.
[22] LEOWATTANA W. DHEAS as a New Diagnostic Tool. *Clinica Chimica Acta* 2004; **341**: 1-15.
[23] GREAVES RF, WUDY SA, BADOER E, ZACHARIN M, HIRST JJ, QUINNT, WALKER DW. A Tale of Two Steroids: The Importance of the Androgens DHEA and DHEAS for Early Neurodevelopment. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2019; **188**: 77-85.
[24] ROBERTS E, WOLKOWITZ OM, REUS VI, EPEL ES, MELLON SH. Effects of Dehydroepiandrosterone and Its Sulfate on Brain Tissue in Culture and on Memory in Mice. *Brain Research* 1987; **406**: 357-362.
[25] GABRIELSON M, UBHAYASEKERA KA, ACHARYA SR, FRANKO MA, ERIKSSON M, BERGQUIST J, CZENE K, HALL P. Inclusion of endogenous plasma dehydroepiandrosterone sulfate and mammographic density in risk prediction models for breast cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2020; **29**: 574-581.
[26] UPMANYU N, BULLDAN A, PAPADOPOULOS D, DIETZE R, MALVIYA VN, SCHEINER-BOBIS G. Impairment of the Gnα11-controlled expression of claudin-1 and MMP-9 and collective migration of human breast cancer MCF-7 cells by DHEAS. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018; **182**: 50-61.
[27] KENSLER KH, ELIASSEN AH, ROSNER BA, HANKINSON SE, BROWN M, TAMIMI RM. Pre--diagnostic sex hormone levels and survival among breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment* 2019; **174**: 749-758.
[28] GOODARZI MO, CARMINA E, AZZIZ R. DHEA, DHEAS and PCOS, *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2015; **145**: 213-225.
[29] CHEN MJ, CHEN CD, YANG JH, CHEN CL, HO HN, YANG WS, YANG YS. High serum dehydroepiandrosterone sulfate is associated with phenotypic acne and a reduced risk of abdominal obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* 2011; **26:** 227-234.

[30] CANNARELLA R, CONDORELLA RA, DALL'OGLIO F, LA VIGNERA S, MONGIOI LM, MICALI G, CALOGERO AE. Increaed DHEAS and Decreased Total Testosterone Serum Levels in a Subset of Men with Early-Onset Androgenetic Alopecia: Does a Male PCOS-Equivalent Exist?. *Int. J. Endocrinol.* 2020; **2020**:1942126.

[31] CANNARELLA R, CONDORELLI RA, MONGIOI LM, LA VIGNERA S, CALOGERO AE. Does a male polycystic ovarian syndrome equivalent exist?. *J. Endocrinol. Invest.* 2018; **41**: 49-57.

[32] KUO CH, SHIH SR, LI HY, CHEN SC, HUNG PJ, TSENG FY, CHANG TC. Adrenocorticotropic hormone levels before treatment predict recurrence of Cushing's disease. *J. Formos. Med. Assoc.* 2017; **116**: 441-447.

[33] PESCE G, TRIEBNER K, VAN DER PLAAT DA, COURBAN D, HUSTAD S, SIGSGAARD T, NOWAK D, HEINRICH J, ANTO JM, DORADO-ARENAS S, MARTINEZ-MORATALLA J, GULLON-BLANCO JA, SANCHEZ-RAMOS JL, RAHERISON C, PIN I, DEMOLY P, GISLASON T, TOREN K, FORSBERG B, LINDBERG E, ZEMP E, JOGI R, PROBST-HENSCH N, DHARMAGE SC, JARVIS D, GARCIA-AYMERICH J, MARCON A, GOMEZ-REAL F, LEYNAERT B. Low serum DHEA-S is associated with impaired lung function in women. *EclinicalMedicine* 2020; **23**: 100389.

[34] DUMAS DE LA ROQUE E, SAVINEAU JP, METIVIER AC, BILLES MA, KRAEMER JP, DOUTRELEAU S, JOUGON J, MARTHAN R, MOORE N, FAYON M, BAULIEU EE, DROMER C. Dehydroepiandrosterone (DHEA) improves pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A pilot study, *Annales d'endocrinologie* 2012; **73**: 20-25.

[35] ZHOU S, GLOWACKI J. Dehydroepiandrosterone and Bone. *Vitamins and hormones* 2018; **108**: 251-271.

[36] OHLSSON C, NETHANDER M, KINDMARK A, LJUNGGREN O, LORENTZON M, ROSENGREN BE, KARLSSON MK, MELLSTROM D, VANDENPUT L. Low Serum DHEAS Predicts Increased Fracture Risk in Older Men: The MrOS Sweden Study. *J. Bone Miner. Res.* 2017; **32**: 1607-1614.[37] SAVINEAU JP, MARTHAN R, DUMAS DE LA ROQUE E. Role of DHEA in cardiovascular diseases. *Biochem. Pharmacol.* 2013; **85**: 718-726.

[37] KIECHL S, WILLEIT J, BONORA E, SCHWARZ S, XU Q. No association between dehydroepiandrosterone sulfate and development of atherosclerosis in a prospective population study (Bruneck Study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; **20**:1094-1100.

[38] JIA X, SUN C, TANG O, GORLOV I, NAMBI V, VIRANI SS, VILLAREAL DT, TAFFET GE, YU B, BRESSLER J, BOERWINKLE E, WINDHAM BG, DE LEMOS JA, MATSUSHITA K, SELVIN E, MICHOS ED, HOOGEVEEN RC, BALLANTYNE CM. Plasma dehydroepiandrosterone sulfate and cardiovascular disease risk in older men and women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2020; **105**: 1-24.

[39] MERINO PM, PEREIRA A, IÑIGUEZ G, CORVALAN C, MERICQ V. High DHEAS Level in Girls Is Associated with Earlier Pubertal Maturation and Mild Increase in Androgens throughout Puberty without Affecting Postmenarche Ovarian Morphology. *Hormone Research in Paediatrics* 2020; **92**: 357-364.

[40] PEREIRA A, IÑIGUEZ G, CORVALAN C, MERICQ V. High DHEAS is associated with earlier pubertal events in girls but not in boys. *Journal of the Endocrine Society* 2017; **1**: 800-808.

[41] HUANG K, LI CAI H, PENG BAO J, DONG WU L. Dehydroepiandrosterone and age-related musculoskeletal diseases: Connections and therapeutic implications. *Ageing Research Reviews* 2020; **62**: 101132.

[42] YANAGITA I, FUJIHARA Y, KITAJIMA Y, TAJIMA M, HONDA M, KAWAJIRI T, EDA T, YONEMURA K, YAMAGUCHI N, ASAKAWA H, NEI Y, KAYASHIMA Y, YOSHIMOTO M, HARADA M, ARAKI Y, YOSHIMOTO S, AIDA E, YANASE T, NAWATA H, MUTA K. A high serum Cortisol/DHEA-S ratio is a risk factor for sarcopenia in elderly diabetic patients. *Journal of the Endocrine Society* 2019; **3**: 801-813.

[43] KONG SH, KIM JH, LEE JH, HONG AR, SHIN CS, CHO NH. Dehydroepiandrosterone Sulfate and Free Testosterone but not Estradiol are Related to Muscle Strength and Bone Microarchitecture in Older Adults. *Calcified Tissue International* 2019; **105**: 285-293.
[44] ENEA C, BOISSEAU N, FARGEAS-GLUCK MA, DIAZ V, DUGUÉ B. Circulating androgens in women: exercise-induced changes. *Sports medicine* 2011; **41**: 1-15.
[45] LABRIE F, BÉLANGER A, CUSAN L, GOMEZ JL, CANDAS B. Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1997; **82**: 2396-2402.
[46] NG TP, LU Y, CHOO R, TAN C, NYUNT M, GAO Q, MOK E, LABRI A. Dysregulated homeostatic pathways in sarcopenia among frail older adults. *Aging Cell* 2018; **17**: e12842.
[47] ERDINÇLER D, BUGAY G, ERTAN T, EKER E. Depression and sex hormones in elderly women. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2004; **39**: 239-244.
[48] UH D, JEONG HG, CHOI KY, OH SY, LEE S, KIM SH, JOE SH. Dehydroepiandrosterone sulfate level varies nonlinearly with symptom severity in major depressive disorder. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 2017; **15**: 163-169.
[49] JIANG X, ZHONG W, AN H, FU M, CHEN Y, ZHANG Z, XIAO Z. Attenuated DHEA and DHEA-S response to acute psychosocial stress in individuals with depressive disorders. *Journal of affective disorders* 2017; **215**: 118-124.
[50] GRIFFIN KW, RABKIN JG. Psychological Distress in People with HIV/AIDS: Prevalence Rates and Methodological Issues. *AIDS and Behavior* 1997; **1**: 29-42.
[51] RABKIN JG, MCELHINEY MC, RABKIN R, MCGRATH PJ, FERRANDO SJ. Placebo-controlled trial of dehydroepiandrosterone (DHEA) for treatment of nonmajor depression in patients with HIV/AIDS. *American Journal of Psychiatry* 2006; **163**: 59-66.
[52] FLIPPO CL, TATSI C, SINAII N, DE LA LUZ SIERRA M, BELYAVSKAYA E, LYSIKATOS-LYSSIKATOS C, KEIL M, SPANAKIS E, STRATAKIS CA. Neuroendocrinology and Pituitary NEUROENDOCRINOLOGY AND PITUITARY CLINICAL ADVANCES Copeptin Levels Before and After Transsphenoidal Surgery for Cushing Disease: A Potential Marker of Remission. *Journal of the Endorine Society* 2021; A625.
[53] CAI HL, CAO T, ZHOU X, YAO JK, Neurosteroids in schizophrenia: Pathogenic and therapeutic implications, *Frontiers in Psychiatry* 2018; **9**: 83.
[54] MISIAK B, FRYDECKA D, LOSKA O, MOUSTAFA AA, SAMOCHOWIEC J, KASZNIA J, STAŃCZYKIEWICZ B. Testosterone, DHEA and DHEA-S in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2018; **89**: 92-102.
[55] VAN ZUIDEN M, HAVERKORT SQ, TAN Z, DAAMS J, LOK A, OLFF M. DHEA and DHEA-S levels in posttraumatic stress disorder: A meta-analytic review. *Psychoneuroendocrinology* 2017; **84**: 76-82.
[56] STOMATI M, RUBINO S, SPINETTI A, PARRINI D, LUISI S, CASAROSA E, PETRAGLIA F, GENAZZANI AR. Endocrine, neuroendocrine and behavioral effects of oral dehydroepiandrosterone sulfate supplementation in postmenopausal women. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2009; **13**: 15-25.
[57] WIT JM, LANGENHORST VJ, JANSEN M, OOSTDIJK W, VAN DOORN J. Dehydroepiandrosterone sulfate treatment for atrichia pubis. *Hormone research* 2001; **56**: 134-139.
[58] STEPHENS GJ, SIROTKIN AV, KOLESAROVA A, TANG J, CHEN LR, CHEN KH. The Utilization of Dehydroepiandrosterone as a Sexual Hormone Precursor in Premenopausal and Postmenopausal Women: An Overview. *Pharmaceuticals* 2022; **15**: 46.
[59] STURDEE DW, PANAY N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2010; **13**: 509-522.
[60] LABRIE F, ARCHER D, BOUCHARD C, FORTIER M, CUSAN L, GOMEZ JL, GIRARD G, BARON M, AYOTTE N, MOREAU M, DUBE R, COTE I, LABRIE C, LAVOIE L, BERGER L, GIL-

BERT L, MARTEL C, BALSER J. Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a physiological and highly efficient treatment of vaginal atrophy. *Menopause* 2009; **16**: 907-922.
[61] Intrarosa, DHEA intravaginal (prasterone, intravaginal) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more. [cited 2022 Feb 21]. Available from: https://reference.medscape.com/drug/intrarosa-dhea-intravaginal-prasterone-intravaginal-1000137
[62] BROTTO LA, BITZER J, LAAN E, LEIBLUM S, LURIA M. Women's sexual desire and arousal disorders. *The journal of sexual medicine* 2010; **7**: 586-614.
[63] MORALES A, BLACK A, EMERSON L, BARKIN J, KUZMAROV I, DAY A. Androgens and sexual function: a placebo-controlled, randomized, double-blind study of testosterone vs. dehydroepiandrosterone in men with sexual dysfunction and androgen deficiency. *The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male* 2009; **12**: 104-112.
[64] BROWN RS. Autoimmune thyroid disease: Unlocking a complex puzzle. *Current Opinion in Pediatrics* 2009; **21**: 523-528.
[65] CATUREGLI P, KIMURA H, ROCCHI R, ROSE NR. Autoimmune thyroid diseases. *Current Opinion in Rheumatology* 2007; **19**: 44-48.
[66] TEITELBAUM J. Effective Treatment of Chronic Fatigue Syndrome IMCJ Retrospective. *Integrative Medicine* 2011; **10**: 24-29.
[67] VIRKKI LM, POROLA P, FORSBLAD-D'ELIA H, VALTYSDOTTIR S, SOLOVIEVA SA, KONTTINEN YT. Dehydroepiandrosterone (DHEA) substitution treatment for severe fatigue in DHEA--deficient patients with primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Care & Research* 2010; **62**: 118-124.
[68] VALTYSDOTTIR ST, WIDE L, HALLGREN R. Mental wellbeing and quality of sexual life in women with primary Sjögren's syndrome are related to circulating dehydroepiandrosterone sulphate. *Annals of the rheumatic diseases* 2003; **62**: 875-879.
[69] SUGINO M. Dehydroepiandrosterone Sulfate (DHEAS) Therapy for Myotonic Dystrophy Type 1 and Myotonia. *Internal Medicine* 2005; **44**: 1213-1214.
[70] BENTLEY C, POTTER C, YAKOUB KM, BROCK K, HOMER V, TOMAN E, TAYLOR AE, SHAHEEN F, GILLIGAN LC, ATHWAL A, BARTON D, CARRERA R, YOUNG K, DESAI A, MCGEE K, ERMOGENOUS C, SUR G, GREIG CA, HAZELDINE J, ARLT W, LORD JM, FOSTER MA. A prospective, phase II, single-centre, cross-sectional, randomised study investigating Dehydroepiandrosterone supplementation and its Profile in Trauma: ADaPT. *BMJ Open* 2021; **11**: e040823.
[71] WENZEL SE, ROBINSON CB, LEONARD JM, PANETTIERI RA. Nebulized dehydroepiandrosterone-3-sulfate improves asthma control in the moderate-to-severe asthma results of a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Allergy and Asthma Proceedings* 2010; **31**: 461-471.
[72] DOMINGUES SANTOS C, LORIA RM, RODRIGUES OLIVEIRA LG, COLLINS KUEHN C, ALONSO TOLDO MP, ALBUQUERQUE S, CLOVIS DO PRADO JR J. Effects of dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-S) and benznidazole treatments during acute infection of two different Trypanosoma cruzi strains. *Immunobiology* 2010; **215**: 980-986.

Redaktor prowadzący – Maciej Zabel

Otrzymano: 01.09.2022
Przyjęto: 30.09.2022
Maciej Owecki
Zakład Zdrowia Publicznego
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Rokietnicka 4, 60-806 Poznań
e-mail: mowecki@ump.edu.pl
tel.: 61 658 42 75