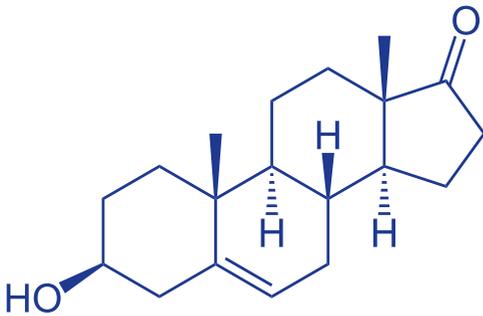


VitaBasis®



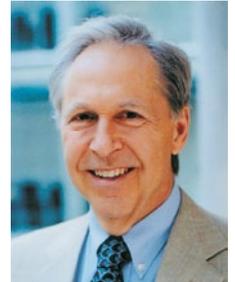
Medizinische
Studiensammlung zu **DHEA**

Vorwort von PD Dr. Alexander Römmler

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

das vorwiegend in der Nebennierenrinde und im Gehirn produzierte DHEA (Dehydroepiandrosteron) und sein Sulfat (DHEA-S) ist das Steroidhormon mit den bei weitem höchsten Konzentrationen im Blut, was bereits dessen große physiologische Bedeutung erahnen lässt. So ist es zum einen das Mutterhormon für die nachfolgenden Sexualhormone Östrogen (Östradiol, Östron) und Androgen (Androstendion, Testosteron, DHT), mit Einfluss auf viele Organfunktionen. Unabhängig von dieser Prohormonfunktion hat es bedeutsame eigenständige Funktionen, die schon lange etabliert sind: So vermittelt es etwa über Membranrezeptoren und die endotheliale NO-Aktivität zahlreiche Gefäßfunktionen oder moduliert über Ionenkanäle Funktionen wie Stimmung, Gedächtnis, Verhalten und Antistress.

Weltweit ist das wissenschaftliche Interesse am DHEA sehr groß. Sein Einsatz als hormonelles Medikament bei bestimmten Erkrankungen sowie als physiologische Substitution bei Mangelzuständen wie der Adrenopause stehen dabei im Vordergrund. Neben der Klinik werden die molekularbiologischen Wirkmechanismen erarbeitet, um die Fülle der Detaileffekte von DHEA besser verstehen zu lernen. Zu beiden Bereichen präsentiert die vorliegende Sammlung wissenschaftlicher Studien interessante Belege, die als Grundlage für den ärztlichen Einsatz von DHEA dienen können.



PD. Dr. Alexander Römmler

Viel Freude beim Lesen wünscht

PD. Dr. Alexander Römmler
August 2010

Alle Rechte vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (insbesondere durch elektronisches oder mechanisches Verfahren, Fotokopie, Mikroverfilmung oder Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages vervielfältigt oder verbreitet werden. Ausgenommen davon sind kurze Text-Zitate in Rezensionen.

Haftungsausschluss. Diese Veröffentlichung dient ausschließlich Informations- und Lehrzwecken. Jede Art medizinischer Betreuung oder Behandlung sollte – wenn professionelle Hilfe erforderlich ist – unverzüglich in Anspruch genommen werden. Der Autor, der Verlag, der Vertrieb und alle jene, die in dieser Veröffentlichung namentlich genannt werden, übernehmen keinerlei Haftung oder Verantwortung für Verluste oder Schäden, die durch die Informationen, die in dieser Veröffentlichung vermittelt werden, entstanden oder angeblich entstanden sind.

Wissenschaftliche Betreuung: Dr. Jan-Dirk Fauteck, A3M GmbH & CoKG, Kalletal, Deutschland.

1. Auflage, Stand August 2010 | Published by LHP Inc. | Copyright © 2010, LHP Inc.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort von PD Dr. Alexander Römmler.....	3
Lichtblicke aus klinischen Studien: Substitution mit DHEA bei älteren Männern und Frauen	6
Langzeit-DHEA-Ersatz bei primärer Nebennierenrindeninsuffizienz: eine randomisierte kontrollierte Studie.	12
Dehydroepiandrosteron-Therapie bei älteren Männern: Was der Urologe wissen sollte	14
Adrenopause und Dehydroepiandrosteron: pharmakologische Therapie vs. Ersatztherapie ...	15
Auswirkung der DHEA-Ersatztherapie auf das Knochengewebe von älteren Erwachsenen nach 1- bzw. 2-jähriger Verabreichung.....	17
Steigerungen der Knochendichte in Reaktion auf den oralen Dehydroepiandrosteron-Ersatz bei älteren Erwachsenen werden anscheinend durch Serum-Östrogene vermittelt.	18
Dehydroepiandrosteron (DHEA) als potentieller Östrogenbildner in Knochenzellen: Korrelation zwischen Knochendichte und DHEA-Sulfat-Serumkonzentration bei postmenopausalen Frauen und Steigerung der Aromataseaktivität durch 1,25-Dihydroxyvitamin D3 in menschlichen Osteoblasten.....	20
Die Aggrekanase-Suppression: ein neuartiger Schutzmechanismus von Dehydroepiandrosteron bei Osteoarthritis?	21
In-vitro-Wirkung von Dehydroepiandrosteron auf humane osteoarthritische Chondrozyten.....	22
InCHIANTI-Studie: Wirkung von DHEAS auf die Skelettmuskulatur über die gesamte Lebensdauer.....	23
InCHIANTI-Studie: Dehydroepiandrosteronsulfat und kognitive Funktion bei älteren Personen	25
DHEA-Sekretion bei gesunden älteren Männern und Frauen: Wirkung einer Testosteron- und Wachstumshormontherapie bei älteren Männern.....	26
Zusammenhang zwischen Dehydroepiandrosteron und Ernährungs- und Lebensstil-Variablen am Beispiel einer Populationsstichprobe	27
Dehydroepiandrosteronsulfat führt zur direkten Aktivierung der Proteinkinase C-beta und erhöht damit die Superoxidbildung in menschlichen neutrophilen Granulozyten.....	29
«Cardiovascular Health Study All Stars»-Studie: Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind bei der ältesten Patientengruppe mit einer höheren Inzidenz der Abnahme von Dehydroepiandrosteronsulfat assoziiert.....	30
Einfluss von Dehydroepiandrosteron (DHEA) auf kardiovaskuläre Risikofaktoren bei älteren Frauen mit Gebrechlichkeitssymptomatik	32
Dehydroepiandrosteron stimuliert die Stickoxidfreisetzung in Gefäßendothelzellen: Indiz für einen Zelloberflächenrezeptor.....	33

Dehydroepiandrosteron schützt Gefäßendothelzellen vor Apoptose durch Galphai-Protein-abhängige Aktivierung der Phosphatidylinositol-3-Kinase/Akt und Regulierung der antiapoptotischen Bcl-2-Expression.....	34
Dehydroepiandrosteron hemmt Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen beim Menschen unabhängig von Androgen- und Östrogenrezeptoren.....	35
Auswirkungen der DHEA-Langzeittherapie auf den Glukosestoffwechsel und die Wasserstoffperoxid- und Thioredoxin-Konzentration im Skelettmuskel von diabetischen Ratten	36
Veränderung der DHEA- und Kortisolkonzentration im Speichel nach Kortikosteroid-Kurzzeittherapie.....	37
Ist der DHEAS/Kortisol-Quotient ein möglicher Filter für nicht operierbare Fälle von Obstipation?	38
Dehydroepiandrosteron hemmt die Proliferation und induziert den Zelltod HPV-positiver und HPV-negativer Zervixkarzinomzellen über einen androgenrezeptor- und östrogenrezeptor-unabhängigen Mechanismus.....	39
Stromazellen der menschlichen Prostata stimulieren die Zunahme der PSA-Produktion in Prostatakarzinom-Epithelzellen, die mit DHEA behandelt wurden.....	40
Dehydroepiandrosteron als vorbeugende Maßnahme gegen Diabetes, Leberschäden und Kolonkarzinom.....	41
Dehydroepiandrosteron-(DHEA)-Substitution reduziert bei Patienten mit Hypophyseninsuffizienz, die mit Wachstumshormon (GH) behandelt werden, den Dosisbedarf an GH.....	42
Einfluss von Kortisol und DHEA-S auf die Potenzierung der Schreckreaktion während der aversiven Konditionierung beim Menschen.....	44
Ergebnisse der «Vietnam Experience Study» zu Kortisol, DHEAS, Kortisol/DHEAS-Verhältnis und Stoffwechselsyndrom	45
Modulation des Kollagenstoffwechsels durch topische Anwendung von Dehydroepiandrosteron auf menschlicher Haut	47
Zusammenhang zwischen Dehydroepiandrosteronsulfat und den physiologischen Reaktionen bei Warmwasserbehandlung	48
Doppelblinde, plazebokontrollierte Studie zur Wirkung von DHEA auf das episodische Gedächtnis, den Kortisolspiegel und die Stimmungslage von gesunden jungen Männern	49
Untersuchung der ACTH-Sensitivität bei Normalpersonen: Einfluß eines Polymorphismus im ACTH-Rezeptor-Gen.....	51

Lichtblicke aus klinischen Studien: Substitution mit DHEA bei älteren Männern und Frauen

Römmler A; anti aging for professionals, 2006 (2): 20-30

In der Altersprävention stellt die Adrenopause eine wichtige Indikation zur Substitution mit Dehydroepiandrosteron (DHEA) dar. Sie ist als alters-typische partielle Nebennierenrinden-Insuffizienz durch klinische Symptome eines Androgenmangels mit mentalen und somatischen Leistungseinbußen charakterisiert; laborchemisch liegen niedrige Blutspiegel von DHEA und DHEA-Sulfat (DHEAS) bei unverändert hohen Cortisolspiegeln vor.

Günstige epidemiologische Daten höherer DHEAS-Spiegel im Alter sowie nun auch positive klinische Studien über eine DHEA-Substitution lassen den kontrollierten Einsatz zur Prävention und Beeinflussung von Alterskrankheiten als sinnvoll erscheinen, obwohl noch längerfristige Studien und größere Fallzahlen erforderlich sind. Literaturbelege, Mechanismen von DHEA-Wirkungen sowie Anwendungsrichtlinien einer individuell dosierten Substitution statt einer überdosierten Pharmakotherapie werden dargestellt.

Androgensubstitution schon lange etabliert

Die Androgenspiegel im Blut, vorwiegend Testosteron und Dehydroepiandrosteron (DHEA, DHEAS), fallen bei Erwachsenen mit dem Lebensalter teilweise drastisch ab was mit Störungen des Wohlbefindens und degenerativen Alterskrankheiten assoziiert wird. Zur Androgensubstitution stehen als Fertigarzneimittel für Frauen seit 1974 eine Kombination von Estradiol- und DHEA-Ester (Prasteron) sowie seit Jahrzehnten für den Mann Testosteronantagonist jeweils als Monatsspritze zur Verfügung. Solche Depotpräparate reflektieren die begrenzten pharmazeutischen Möglichkeiten aus der jungen Ära der steroidal Hormongaben, die kaum individuelle Dosierungen und kaum gleichmäßige Blutspiegel der Hormone über die Anwendungsdauer ermöglichen. Die Verkaufszahlen der Apotheken belegen, dass beide Präparate zwar weit verbreitet im Einsatz sind, dennoch gibt es nur wenige Studien mit kleinen Fallzahlen über ihre klinische Effektivität.

Moderne Applikationsweisen, neue Studienlage

In den letzten Jahren hat sich das Bild gewandelt. Zum einen ist DHEA als Tageskapsel in unterschiedlichen Dosierungen für beide Geschlechter erhältlich, wenn auch als nicht zugelassenes Präparat. Damit lässt sich gezielt eine Adrenopause, d.h. der altersbedingte Abfall des adrenalen DHEA(S) substituieren. Zum anderen wurde für den Mann Testosteron als tägliche transdermale Anwendung eingeführt und zugelassen, ebenso steht eine galenisch verbesserte Drei-Monats-Spritze zur Verfügung. Indikationen hierfür werden in der Substitution einer gonadalen Testosteroninsuffizienz gesehen. Über beide Neuentwicklungen werden fortlaufend wissenschaftliche Studien publiziert. Für das transdermale Testosteron liegen Daten von über zehnjähriger Anwendungsdauer bei jüngeren Männern und vierjähriger bei älteren Männern vor. Für DHEA sind Studiendauern von wenigen Wochen bis zu zwei Jahren publiziert. Nicht alle Studien mit DHEA kommen zu einheitlichen Ergebnissen. Die Gründe für wider-

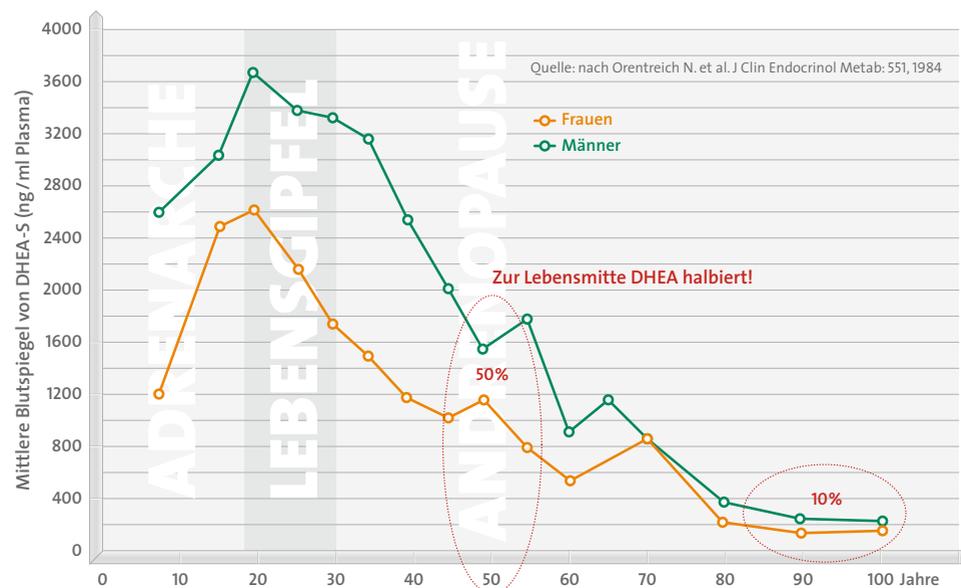
sprüchliche Ergebnisse lassen sich aber meist durch genaue Prüfung der jeweiligen Studiendesigns finden, es bleibt dann kaum noch etwas «Umstrittenes» übrig.

Studienbereiche mit belegter Altersprävention durch DHEA beim Menschen

Nachdem unter anderem unsere Studiengruppe in früheren Arbeiten über die Pharmakokinetik und den Metabolismus von DHEA-Gaben berichtet hat, wird in der vorliegenden kurzen Übersicht über eine Reihe von Studiendaten aus den Bereichen referiert, die bei beiden Geschlechtern positive Ergebnisse einer DHEA-Substitution auf der Basis akzeptabler Studiendesigns erbrachten.

Kardiovaskuläres System: Prospektive Studien über zehn Jahre haben gezeigt, dass ältere Männer mit höheren natürlichen DHEA-Spiegeln eine Halbierung (!) gefäßbedingter Herzerkrankungen aufweisen, was von anderen epidemiologischen Studien tendenziell

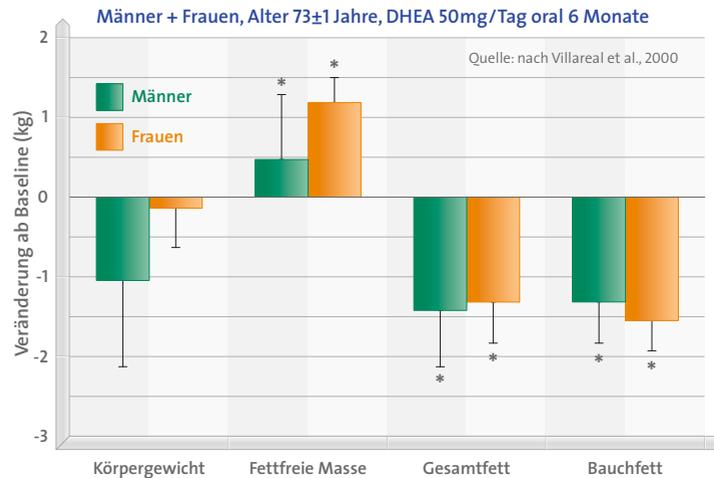
bestätigt werden konnte. Solche möglichen DHEA-Schutzwirkungen können bei älteren Männern und postmenopausalen Frauen durch eine hochsignifikante Verbesserung der Durchblutung kleinerer und größerer Gefäße unter Belastungsreiz vermittelt werden. Hierbei ist eine DHEA-abhängige Aktivierung des endothelialen Stickstoffmonoxids (eNO-Synthase) belegt. Ebenso verringert DHEA die Thromboseneigung, eine zu starke endotheliale Proliferation und verbessert auch die Insulinverwertung. Damit sind schon vier wichtige Faktoren durch DHEA zu verbessern, die bekanntermaßen zum Schutz vor Arteriosklerose, Thrombose und Herzinfarkt im Alter beitragen. Zahlreiche typische Risikomarker wie Insulinsensitivität, Fibrinogen, tPA, PAI, PAI-Aktivität, Lipoprotein(a) und Verkalkungsgrad der Gefäße sind ebenfalls günstig oder verbessern sich unter höherem DHEA bei beiden Geschlechtern. Sein antidiabetischer Effekt wird teilweise im Fettgewebe bewirkt, wobei der transmembrane Glukosetransport, die



Mittlere Blutspiegel von DHEA-S im Altersverlauf bei Männern und Frauen.

DHEA (50 mg täglich oral) verbessert Körpergewicht und signifikant $p < 0,05$ Zeit-Effekt) die Body composition durch Zunahme der Muskel- sowie Abnahme der Fettmasse bei älteren Männern und Frauen (mittleres Alter 73 ± 1 Jahr) innerhalb von 6 Monaten.

(nach Villareal et al., 2000)



Glukoseverbrennung (Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase) sowie die Cortisonwirkungen hierauf (11b-Hydroxysteroid-Dehydrogenase 1) durch DHEA günstig beeinflusst werden.

Haut und Schleimhäute: Für beide Geschlechter sind unter DHEA-Substitution zahlreiche Regenerationseffekte an der Haut nachgewiesen worden. So zeigten sich signifikante Verbesserungen der Fettigkeit (Sebum-Sekretionsindex), Feuchtigkeit und Elastizität gegenüber Placebo nicht nur bei Frauen im Alter von durchschnittlich 51 Jahren und vorab niedrigen Androgenspiegeln, sondern auch bei älteren Frauen und Männern (60–79 Jahre). Dazu nahmen die Hautdicke (anti-atrophisch) und eine reduzierte Scham- und Achselbehaarung wieder zu, auch konnten sich altersbedingte Hautpigmentierungen etwas zurückbilden. DHEA stimuliert nicht nur die Bildung von Prokollagen, sondern brems auch dessen Degradierung durch Metalloproteinasen.

Als interessanter Nebenfund kann DHEA bei postmenopausalen Frauen auch das Scheidenepithel (Vaginalzytologie) wieder auf Zustände fertiler Frauen normalisieren und

damit «verjüngen». Hierbei blieb das Endometrium atrophisch, was einen günstigen selektiven Östrogeneffekt des DHEA im Sinne eines SERM (Selektiver Estrogen Receptor Modulator) bedeutet.

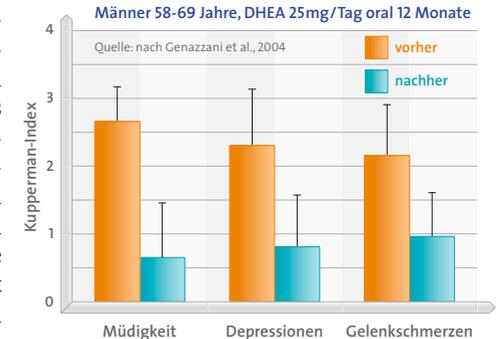
Knochen und Gelenke: Für beide Geschlechter sind knochenschützende Effekte des DHEA belegt, die sich auch auf die Frakturrate auswirken. Dies konnte zum einen bei jüngeren Patienten gezeigt werden, die an einer Überproduktion des Cortisols (Morbus Cushing), an Magersucht (Anorexia nervosa) oder dem systemischen Lupus erythematoses erkrankt waren. Zum anderen ist eine Osteoprotektion erst recht für ältere Menschen (60–80 Jahre) wichtig. Bei ihnen ließen sich biochemische Marker des Knochenumbaus, die Knochendichte und ebenso altersbedingte Gelenkschmerzen schon nach wenigen Behandlungsmonaten mit DHEA signifikant verbessern. Ein Teil der Knochenprotektion wird durch Konversion von DHEA in Östrogene vermittelt, wie in humanen Osteoblasten postmenopausaler Frauen gezeigt wurde. Direkte knorpelschützende Wirkungen des DHEA durch Hemmung pro-

inflammatorischer Zytokine sowie kataboler Metalloproteinasen könnten die Abnahme von Gelenkschmerzen bei Älteren unter Substitution erklären.

Body composition (Muskel-Fett-Relation): Neben Veränderungen des Lebensstils tragen nachlassende DHEA-, Testosteron- und Wachstumshormonspiegel zu einer ungünstigen Muskelabnahme und Fettzunahme im Alter bei. Diese veränderte Körperzusammensetzung hat nachteilige gesundheitliche Auswirkungen auf den Zucker-, Fett- und Insulin-Stoffwechsel, das Herzinfarktrisiko und das metabolische Syndrom, auch die Zunahme bestimmter Karzinome könnte eine Folge davon sein. Hier kann eine mindestens sechsmonatige Substitution mit DHEA hilfreich sein. Bereits durch diese eine Maßnahme ließ sich placebokontrolliert eine ungünstige Body composition bei beiden Geschlechtern teilweise wieder rückgängig machen. Kürzere Behandlungszeiten von drei bis vier Monaten lassen keine signifikanten Abweichungen an der Fett- und Muskelmasse erkennen. Wer solche zeitlichen Verläufe nicht beachtet, kann leicht zum Fehlurteil «umstrittene Wirkungen» gelangen.

Immunsystem: DHEA ist in mancher Hinsicht ein Gegenspieler des Cortisols und kann daher neben einer besseren Stressverarbeitung auch das Immunsystem günstig beeinflussen. Im Alter verschiebt sich aber die DHEA:Cortisol-Relation erheblich. Das noch hohe Cortisol und schon niedrige DHEA schwächt die zelluläre (unspezifische) Immunantwort (Th1-Lymphozyten) und begünstigt die humorale (spezifische, allergieauslösende) Reaktionsantwort (Th2-Lymphozyten); dies kann durch DHEA-Gabe wieder verbessert werden. So kann durch DHEA die bakterielle und virale Abwehrkraft im Alter aktiviert und unterstützt werden. Dies wird vom Anstieg des IGF-1, der Monozyten sowie B- und T-Zellen mit ihrer Modulierung von Interleukinen und der verbesserten Zyto-

aktivität von natürlichen Killerzellen begleitet. Gleichzeitig dämpft DHEA die autoimmunen Reaktionen, was im Alter mit einer Häufung solcher Erkrankungen besonders bedeutsam ist. So hat sich bereits die Behandlung des systemischen Lupus erythematoses, autoimmuner Vaskulitiden und Darmerkrankungen sowie rheumatischer Prozesse mit hoch dosiertem DHEA bei Frauen bewährt.



DHEA (25 mg täglich oral für 12 Monate) verbessert signifikant ($p < 0,05-0,001$) die Subskalen „Müdigkeit“, „Depressionen“ und „Gelenkschmerzen“ des Kupperman-Index bei älteren Männern zwischen 58 und 69 Jahren.

(nach Genazzani et al., 2004).

Vitalität, Gedächtnis, Emotionen, Schutz des zentralen Nervensystems: Durch eine DHEA-Substitution lassen sich signifikante Verbesserung der Vitalität («well-being»), Gedächtnisleistungen, Stresstoleranz und depressiven sowie ängstlichen Verstimmungen bei jungen und älteren Frauen und Männern mit entsprechenden Defiziten belegen. Liegen hier Normalbefunde vor, kann keine zusätzliche Steigerung mehr unter DHEA-Gabe erreicht werden. Während organische Veränderungen meist mehrmonatige Interventionszeiten mit DHEA benötigen, ist bei ZNS-Wirkungen nur ein mehrwöchiges Intervall bis zum Wirkungseintritt einzuplanen.

Es wurden mehrere Mechanismen der zentralen DHEA-Effekte beschrieben. So sind ver-

schiedene Kerngebiete und Rezeptoren (z.B. GABA-, NMDA-, Sigma-1-Rezeptor) involviert. Auch die Blutspiegel einiger Neurotransmitter wie Allopregnanolon und b-Endorphin, die zu den potentesten endogenen angstlösenden und stimmungsverbessernden Steroiden bzw. Neuropeptiden gehören, können durch 25 mg DHEA-Tagesdosierungen sowohl bei älteren Männern (58–69 Jahre alt) als auch bei postmenopausalen Frauen deutlich ansteigen, begleitet von signifikanten Verbesserungen bei Müdigkeit und Depressivität. Kürzlich wurden bei humanen Nervenzellen auch direkte DHEA-Wirkungen auf deren Neusynthese und Protektion nachgewiesen, was die aus Tierversuchen bekannte Rolle des DHEA als potentes und protektives Neurosteroid bestätigt.

Klimakterium virile: Typische klimakterische Beschwerden können auch von älteren Männern geäußert werden (Klimakterium virile), wenn die Östrogenspiegel in kurzer Zeit unter niedrige Schwellenwerte abfallen. Der Östrogenmangel ist dann fast immer durch ein stärkeres Absinken der androgenen Vorstufen Testosteron und/oder DHEA bedingt, solange dieser nicht durch eine extraglanduläre Östrogenproduktion (z.B. viszerale Fettvermehrung) kompensiert wird. Eine indizierte DHEA- und/oder Testosteron-Substitution kann dann den Androgenmangel und gleichzeitig «nebenbei» auch einen Östrogenmangel ausgleichen, was in wenigen Tagen oder Wochen auch klinisch durch Beseitigung der klimakterischen Beschwerden zu registrieren ist.

Anwendungsregeln und Nebenwirkungen

Aus endokrinologischer Sicht sind die oben angeführten Beispiele und weitere günstige Wirkungen und Belege einer DHEA-Substitution im Alter weder überraschend noch unplausibel. Die zu Grunde liegenden Wirkmechanismen werden zunehmend erforscht und erkannt. DHEA und DHEAS wirken im ZNS und in der Peripherie, hierbei sowohl

eigenständig durch sich selbst als auch als Präkursor durch Umwandlung in nachfolgende Sexualhormone.

Differenzialdiagnostik: Liegen im Alter klinische Symptome eines Androgenmangels mit mentalen und somatischen Leistungseinbußen vor, sind differenzialdiagnostisch neben einer Adrenopause (alterstypischer DHEA-Abfall) auch weitere Ursachen solcher Befunde zu beachten. Dazu gehören die Gonadopause (Testosteronabfall) und Somatopause (Abfall des Wachstumshormons und IGF-1) sowie ein fortgeschrittenes Burnout-Syndrom. Fallen entweder krankheitsbedingt oder aus Altersgründen die von jungen Erwachsenen bekannten natürlichen Hormonspiegel ab, können sie durch Substitution wieder ausgeglichen werden. Damit dies nebenwirkungsarm erfolgen kann, müssen einfache Grundregeln eingehalten werden.

Nebenwirkungen: Unter Beachtung solcher Kriterien ist bei einer DHEA-Substitution kaum mit besonderen Nebenwirkungen zu rechnen. Es wird lediglich das ersetzt, was der Körper vorher selber jahrelang auf physiologischer Basis produziert hatte. So wurde in den vorliegenden DHEA-Studien über keine ernstere Nebenwirkungen berichtet, obwohl teilweise überphysiologische Blutspiegel durch zu hohe Dosierungen erreicht wurden. Bei einer Überdosierung treten bei Frauen häufig Zeichen von Androgenisierungen auf, wie sie aus der Pubertät und danach bekannt sein können: Akne, Seborrhoe, verstärkte Körperbehaarung und gelegentlich Ausfall der Kopfhare sowie stärkerer Körpergeruch (Odor). Bei beiden Geschlechtern kann dann auch Müdigkeit registriert werden, wohl über mitochondriale Effekte vermittelt. Auch ungünstige Verschiebungen von Blutlipiden wurden beobachtet. Männer können über Ödeme und Gewichtszunahme durch verstärkte Östrogenbildung klagen. Hormonabhängige Malignome müssen vorab ausgeschlossen sein.

DHEA-Substitution – Dosierung und Kontrolle

Optimaler Zielbereich für Männer

DHEA-S 4,0–5,0 µg/ml (Baseline-Untersuchung morgens zwischen 7–9 Uhr)
1. Kontrolluntersuchung 3–5 Std. nach morgendlicher DHEA-Einnahme (4 Wochen)

Startdosis DHEA:

Ausgangswerte	<2,0 µg/ml	50 mg täglich
	2,0–2,8 µg/ml	20–25 mg
	2,9–3,5 µg/ml	10–15 mg

Optimaler Zielbereich für Frauen

DHEA-S 2,0–2,8 µg/ml (Baseline-Untersuchung morgens zwischen 7–9 Uhr)
1. Kontrolluntersuchung 3–5 Std. nach morgendlicher DHEA-Einnahme (4 Wochen)

Startdosis DHEA:

Ausgangswerte	<0,9 µg/ml	15–20 mg täglich
	0,9–1,2 µg/ml	5–10 mg
	1,3–1,6 µg/ml	2,5–5 mg

Dosierungen: Unsere Arbeitsgruppe hat schon früh vor den international üblichen und hohen Einheitsdosierungen von DHEA gewarnt, da dies anhand der Blutspiegel keine Substitution, sondern meist eine überphysiologische Pharmakotherapie darstellt. Wir haben dagegen eine «niedrige, individuell angepasste DHEA-Dosierung» erarbeitet, die bei Frauen meist zwischen 5 mg und 20 mg täglich sowie bei Männern zwischen 15 mg und 75 mg liegt. Durch eine Blutkontrolle möglichst drei bis fünf Stunden nach einer morgendlichen DHEA-Gabe lassen sich dann Zielbereiche von 2–2,8 mg/ml bei Frauen und 4–5 mg/ml bei Männern einstellen. Gelegentlich ist eine Dosisanpassung erforderlich, regelmäßige Kontrollen sind also notwendig. Eine solche Vorgehensweise hat sich bei uns seit der etwa achtjährigen Anwendungszeit gut bewährt, viele andere haben sie in Klinik und Literatur – meist ohne Quellenbezug – übernommen.

Aufklärung: Im Gegensatz zur DHEA-Monatspritze (Gynodian Depot) handelt es sich beim oral zugeführten DHEA nicht um ein in Deutsch-

land zugelassenes Präparat. Daher sind bezüglich der Aufklärungspflichten zur Prävention und/oder zum medizinischen Heilversuch besonders sorgfältige Kriterien einzuhalten, eine entsprechende Dokumentation in den Patientenakten ist anzuraten. DHEA ist als Hormonsubstanz in Deutschland rezeptpflichtig.

Fazit

Die wissenschaftliche Datenlage zeigt: Bei einem begründeten Einsatz von DHEA zum Ausgleich entsprechender Defizite und zur Intervention damit assoziierter Beschwerden und Erkrankungen bietet die niedrig dosierte, individuelle DHEA-Gabe eine interessante Behandlungsoption für viele Indikationen. Auch wenn noch viel wissenschaftliche Arbeit notwendig ist, um alle Aspekte einer solchen Substitution zu klären, sollte dennoch das schon begrenzt Mögliche angeboten und gegebenenfalls auch ausgeschöpft werden – denn der Rat suchende Patient leidet bereits heute.

Originalartikel inklusive Literatur unter www.gsaam.de

Langzeit-DHEA-Ersatz bei primärer Nebennierenrindeninsuffizienz: eine randomisierte kontrollierte Studie.

Literaturhinweis

J Clin Endocrinol Metab
Februar 2008;93(2):400-9
(ISSN: 0021-972X)

Gurnell EM; Hunt PJ;
Curran SE; Conway CL;
Pullenayegum EM;
Huppert FA;
Compston JE; Herbert J;
Chatterjee VK

Department of Public
Health and Primary
Care, Centre for Applied
Medical Statistics,
University of Cambridge,
Addenbrooke's Hospital,
Cambridge CB2 0QQ,
Vereinigtes Königreich.

Mittlere Serum DHEA-S
Werte nach einer
12-monatigen DHEA
oder Placebo-Behand-
lung sowie nach
Studienende.

Die Linien geben den
Normalbereich an.

(abgewandelt nach
Gurnell EM et al., 2008)

Kontext

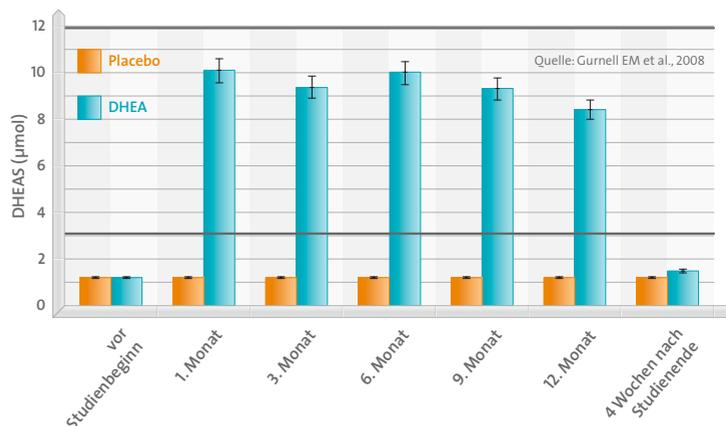
Dehydroepiandrosteron (DHEA) und DHEA-Sulfat (DHEAS) sind die wichtigsten im Kreislauf befindlichen adrenalen Steroide und Substrate für die periphere Biosynthese von Sexualhormonen. Bei Morbus Addison müssen Glukokortikoid- und Mineralokortikoidmangel lebenslang ausgeglichen werden, aber der damit verbundene fast gänzliche Ausfall der DHEA-Synthese wird üblicherweise nicht korrigiert.

Zielsetzung und Studiendesign

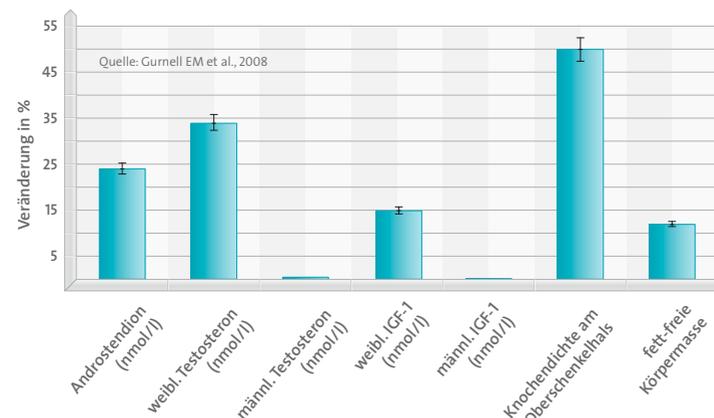
In einer Doppelblind-Studie haben wir 106 Probanden (44 männliche, 62 weibliche) mit Morbus Addison für die tägliche orale Gabe von entweder 50mg pulverisiertem DHEA oder Placebo über einen Zeitraum von 12 Monaten randomisiert, um seine längerfristigen Auswirkungen auf die Knochendichte, Körperzusammensetzung und die kognitive Funktion sowie hinsichtlich Wohlbefinden und Müdigkeit zu beurteilen.

Ergebnisse

Es gab bei beiden Geschlechtern einen signifikanten Anstieg beim im Kreislauf befindlichen DHEAS und Androstendion, wobei Testosteron nur bei den weiblichen Probanden auf niedrige normale Spiegel anstieg.



DHEA kehrte den ständigen Verlust an Knochendichte am Oberschenkelhals um ($p < 0,05$), nicht jedoch an anderen Stellen; DHEA erhöhte die gesamte fettfreie Körpermasse ($p = 0,02$) und die fettfreie Masse



Baseline und Placebo korrigierte prozentuale Veränderungen verschiedener klinischer Parameter nach 12-monatiger DHEA-Therapie.

des Rumpfes ($p = 0,017$) signifikant, ohne dass es zu einer Änderung bei der Fettmasse kam. Vor der Behandlung waren die Subskalen des psychischen Wohlbefindens in den Fragebögen (Short Form-36, General Health Questionnaire-30) bei Patienten mit Addison signifikant schlechter als bei Kontrollpopulationen ($p < 0,001$), und eine Subskala des SF-36 verbesserte sich nach der Behandlung mit DHEA signifikant ($p = 0,004$). Es ergab sich keine signifikante positive Wirkung der Behandlung mit DHEA auf die Müdigkeit oder die kognitive oder sexuelle Funktion. Supraphysiologische DHEAS-Spiegel wurden bei einigen älteren Probandinnen erzielt, bei denen es zu leichten androgenen Nebenwirkungen kam.

Schlussfolgerung

Obwohl weitere Langzeitstudien über die DHEA-Therapie, mit Anpassung der Dosierung, wünschenswert sind, stützen unsere Ergebnisse einige positive Wirkungen einer längeren Behandlung von Morbus Addison mit DHEA.

Dehydroepiandrosteron-Therapie bei älteren Männern: Was der Urologe wissen sollte

Literaturhinweis

Eur Urol, November 2005; 48(5):724-33; Diskussion 733 (ISSN: 0302-2838)

Saad F; Hoesl CE; Oettel M; Fauteck JD; Rommler A

Gulf Medical College, P.O. Box 4184, Ajman, UAE.

faridsaad@aol.com.

Zielsetzung

Dehydroepiandrosteron (DHEA) hat als Anti-Aging-Mittel enorme Beachtung erlangt. Dieser Bericht bietet eine Zusammenfassung klinischer Studien zur Evaluierung von DHEA als Behandlungsalternative bei altersbedingten Beschwerden und Erkrankungen.

Methodik

Suche nach in PubMed dokumentierten Fachartikeln und Abstracts von Meetings.

Ergebnisse

Das gesammelte Datenmaterial liefert Hinweise darauf, dass die ergänzende Verabreichung von DHEA vorteilhaft ist, um einer kontinuierlichen Abnahme der DHEA-Konzentration mit zunehmendem Alter entgegenzuwirken. Es wurde von einer positiven Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System, die Körperzusammensetzung, die Knochendichte, die Haut, das Zentralnervensystem und das Immunsystem berichtet. Auch eine verbesserte Sexualfunktion durch DHEA wurde nachgewiesen.

Schlussfolgerung

Obgleich derzeit keine klinischen Langzeitstudien (unter Anwendung der Standards evidenzbasierter Methoden) verfügbar sind, erscheint anhand der Datenkonsistenz und der umfangreichen praktischen Erfahrungen eine DHEA-Gabe bei älteren Männern gerechtfertigt. Voraussetzung dafür ist eine konsequente Vorgangsweise nach den Regeln der klassischen Endokrinologie, einschließlich einer auf klinischen und biochemischen Befunden basierenden Diagnose, Einhaltung regelmäßiger Kontrollen, und individueller Dosisanpassungen zur Aufrechterhaltung einer Serumkonzentration, die dem physiologischen Wert junger Männer entspricht. DHEA ist nur einer von verschiedenen bedeutenden hormonellen Faktoren und kann daher altersbedingte Störungen nur bis zu einem bestimmten Grad verzögern und korrigieren.

Adrenopause und Dehydroepiandrosteron: pharmakologische Therapie vs. Ersatztherapie

Hintergrund

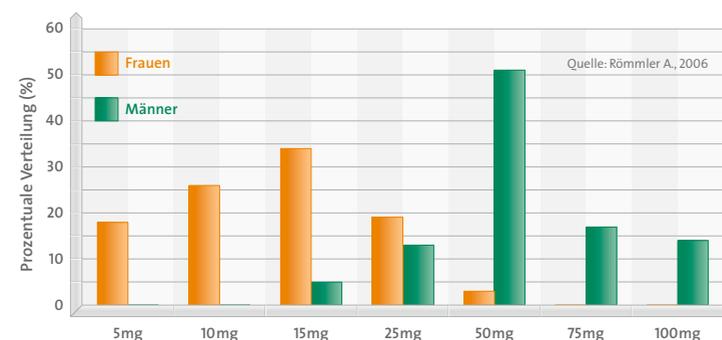
Die Adrenopause ist eine altersbedingte partielle Insuffizienz der Nebennierenrinde, die sich in niedrigen Dehydroepiandrosteron-(DHEA)- und Dehydroepiandrosteronsulfat-(DS)-Blutwerten bei gleichzeitig unverändertem Kortisolspiegel manifestiert. Es sind zahlreiche Auswirkungen auf das zentrale und periphere Nervensystem bekannt, die teils auf die Eigenschaft von DHEA als unabhängiges Hormon und teils auf seinen Einfluss als Vorläufersubstanz der Sexualhormone zurückzuführen sind. Epidemiologische Daten zur positiven Wirkung von DHEA in Bezug auf die Morbidität und Mortalität bei Männern sowie klinische Berichte über die vielversprechende Wirkung einer ergänzenden Behandlung mit DHEA bei älteren Personen lassen darauf schließen, dass eine kontrollierte Ersatztherapie in der Prävention und Behandlung degenerativer Prozesse beim Menschen nützlich sein könnte. Unabhängig von der individuellen Ausprägung der Adrenopause erhielten Männer in den bisherigen Studien eine fixe Tagesdosis von 50–100 mg und Frauen 25–50 mg. Mit diesem Therapieschema wurde die DS-Serumkonzentration in den oberen Normbereich und zumeist darüber angehoben, wodurch eine pharmakologische Wirkung erzielt wurde.

Literaturhinweis

Gynakol Geburtshilfliche Rundsch, April 2003; 43(2):79-90 (ISSN: 1018-8843)

Römmler A

Praxisklinik, Hormonzentrum München, München, Deutschland.



Prozentuale Verteilung der Frauen und Männer in verschiedene Dosisgruppen, um einen normalen DHEA-S Serumwert nach oraler DHEA-Gabe zu erzielen.

Patienten und Methodik

Wir berichten über unsere Erfahrungen im Rahmen einer DHEA-Dosisfindungsstudie an 100 männlichen und 100 weiblichen Probanden in der Adrenopause, alle im Alter zwischen 46 und 74 Jahren. Über einen Zeitraum von 6–12 Wochen war die geeignete orale DHEA-Tagesdosis zu finden. Ziel war es, den DS-Tageshöchstwert zwischen 3 und 5 Std.

nach der Einnahme am Morgen bei den Frauen auf 2,0–2,8 pg/ml und bei den Männern auf 4,0–5,0 pg/ml anzuheben. Von diesen Werten nimmt man an, dass sie in einem Bereich liegen, der der optimalen Konzentration bei gesunden Erwachsenen in der dritten Lebensdekade (Kontrollgruppe) entspricht.

Ergebnisse

Es waren bei 18, 26, 34, 19 bzw. 3% der Frauen jeweils 5, 10, 15, 25 bzw. 50 mg DHEA und bei 5, 13, 51, 17 bzw. 14% der Männer jeweils 15, 25, 50, 75 bzw. 100 mg DHEA für diesen Zweck geeignet. Bei dem Therapieschema mit dieser Dosisanpassung kam es zu einem signifikanten Anstieg der Serumkonzentration (Durchschnittswerte \pm Standardabweichung) ($p < 0,01$):

(a) bei den Frauen stieg der DS-Wert von $0,7 \pm 0,4$ auf $2,4 \pm 0,5$ Mikrogramm/ml, das freie Testosteron von $0,4 \pm 0,4$ auf $0,9 \pm 0,5$ pg/ml und der Androstendion-Wert von $0,8 \pm 0,4$ auf $1,4 \pm 0,4$ ng/ml;

(b) bei den Männern stieg der DS-Wert von $1,4 \pm 0,5$ auf $4,1 \pm 0,7$ Mikrogramm/ml, das freie Testosteron von $10,9 \pm 4,1$ auf $14,7 \pm 4,5$ pg/ml, Androstendion von $1,2 \pm 0,5$ auf $2,0 \pm 0,6$ ng/ml, Östron von 28 ± 14 auf 41 ± 19 pg/ml und Östradiol von 16 ± 8 auf 31 ± 15 pg/ml. Bei unzureichender Dosierung kam es bei 34, 17, 9, 31, 21 bzw. 11% der Frauen jeweils zu Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit, Ruhelosigkeit, Kopfschmerzen, Akne/Hirsutismus, Effluvium bzw. Körpergeruch. Nach Anpassung der individuellen DS-Dosis auf einen geeigneten Serumwert traten diese Nebenwirkung deutlich seltener auf ($p < 0,05$; $p < 0,2$ bei Fällen mit Kopfschmerzen) und wurden nur mehr bei 8, 2, 4, 6, 7 bzw. 0% festgestellt. Bei den Männern wurden diese Symptome nur gelegentlich beobachtet.

Schlussfolgerung

Wir empfehlen bei der Adrenopause eine Ersatztherapie mit einer «individuell angepassten» niedrigen DHEA-Dosis zwischen 5 und 50 mg bei den Frauen und 15 und 100 mg bei den Männern, um die DS-Spitzenkonzentration in den physiologischen Bereich jüngerer Erwachsener anzuheben. Dieses Verfahren wird seit 5 Jahren routinemäßig angewendet und führte zu einer ausgezeichneten Patienten-Compliance. Im Gegensatz dazu erscheint eine pharmakologische Verabreichung von DHEA in hoher Dosierung für Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) und anderen verwandten Erkrankungen geeignet.

Auswirkung der DHEA-Ersatztherapie auf das Knochengewebe von älteren Erwachsenen nach 1- bzw. 2-jähriger Verabreichung

Hintergrund

Eine altersabhängige Abnahme der Dehydroepiandrosteron-(DHEA)-Konzentration im Serum könnte mit dem Verlust der Knochendichte (BMD) in Verbindung stehen.

Zielsetzung

Im Rahmen der Studie sollte festgestellt werden, ob eine DHEA-Supplementierung bei älteren Erwachsenen die Knochendichte verbessert, wenn es gemeinsam mit Vitamin D und Kalzium verabreicht wird.

Studiendesign

Im 1. Jahr wurde eine randomisierte Studie durchgeführt, in der männlichen ($n = 55$) und weiblichen ($n = 58$) Probanden im Alter zwischen 65 und 75 Jahren entweder 50 mg DHEA oder ein Placebo oral verabreicht wurde. Im 2. Jahr erfolgte eine offene Studie, in der alle Studienteilnehmer DHEA erhielten (50 mg täglich). In beiden Jahren erhielten sämtliche Studienteilnehmer Vitamin D (16 Mikrogramm pro Tag) und Kalziumpräparate (700 mg pro Tag). Die Knochendichte (BMD) wurde mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie gemessen. Die Konzentration der Hormone und Knochenumsatzmarker wurde im Serum gemessen.

Ergebnisse

Bei den männlichen Probanden war bei der Messung der Knochendichte bzw. der Knochenumsatzmarker im 1. und 2. Jahr kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu beobachten. Der Index des

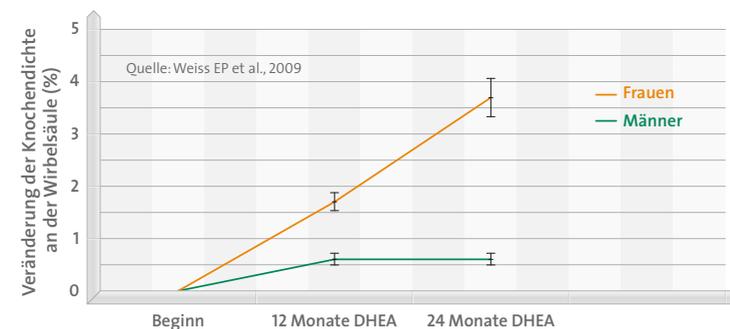
Literaturhinweis

Am J Clin Nutr, Mai 2009; 89(5):1459-67 (ISSN: 1938-3207)

Weiss EP; Shah K; Fontana L; Lambert CP; Holloszy JO; Villareal DT

Division of Geriatrics and Nutritional Sciences, Department of Internal Medicine, Washington University School of Medicine, St Louis, MO, USA.

eweiss4@slu.edu



Prozentuale Veränderung der Knochendichte an der Wirbelsäule nach 1 und 2 Jahren DHEA Therapie bei Männern und Frauen.

freien Testosterons und der Östradiolwert erhöhten sich nur in der DHEA-Gruppe. Bei den Frauen der DHEA-Gruppe erhöhte sich die spinale Knochendichte im 1. Jahr um $1,7 \pm 0,6\%$ ($p = 0,0003$) und nach 2 Jahren um $3,6 \pm 0,7\%$. In der Placebogruppe war im ersten Jahr keine Änderung der spinalen Knochendichte zu beobachten, im 2. Jahr kam es allerdings nach dem Crossover in die DHEA-Gruppe zu einem Anstieg um $2,6 \pm 0,9\%$ gegenüber der Baseline.

Die Knochendichte im Hüftbereich veränderte sich nicht. Testosteron, Östradiol und der insulinähnliche Wachstumsfaktor IGF-1 waren nur in der DHEA-Gruppe erhöht. In beiden Gruppen nahm die Serumkonzentration der Knochenumsatzmarker im 1. Jahr ab und blieb im Laufe des 2. Jahres auf niedrigem Niveau. Zwischen den Gruppen war allerdings kein Unterschied zu beobachten.

Schlussfolgerung

Wenn DHEA gemeinsam mit Vitamin D und Kalzium verabreicht wird, erhöht sich die spinale Knochendichte bei älteren Frauen, aber nicht bei Männern. Diese Studie wurde unter der Kennzahl NCT00182975 auf clinicaltrials.gov registriert.

Steigerungen der Knochendichte in Reaktion auf den oralen Dehydroepiandrosteron-Ersatz bei älteren Erwachsenen werden anscheinend durch Serum-Östrogene vermittelt.

Literaturhinweis

J Clin Endocrinol Metab Dezember 2008;93(12):4767-73 (ISSN: 0021-972X)

Jankowski CM; Gozansky WS; Kittelson JM; Van Pelt RE; Schwartz RS; Kohrt WM

Division of Geriatric Medicine, University of Colorado Denver, mail stop B179, Room 8111, 12631 East 17th Avenue, Aurora, Colorado 80045, USA.

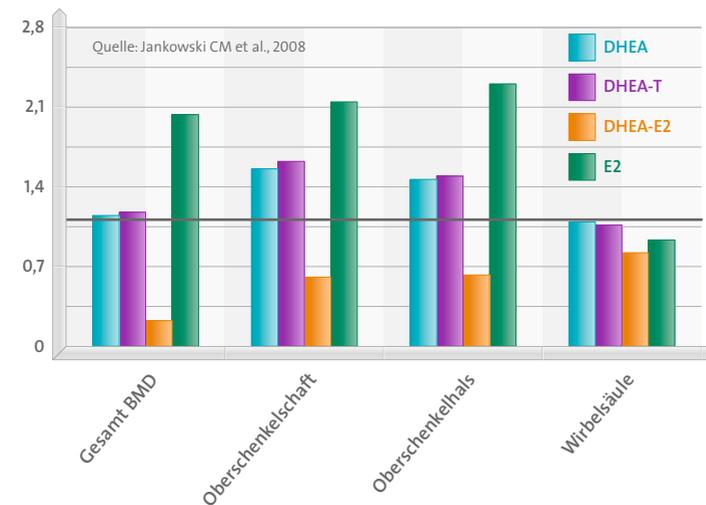
Kontext: Die Mechanismen, durch die der Ersatz von Dehydroepiandrosteron (DHEA) bei älteren Erwachsenen die Knochendichte erhöht, sind nicht bekannt.

Zielsetzung: Die Ziele bestanden darin, die Wirkungen der DHEA-Therapie auf Veränderungen bei den Sexualhormonen und IGF-1 und ihren Zusammenhang mit Änderungen der Knochendichte zu bestimmen.

Studiendesign, Umfeld und Teilnehmer: Eine randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Studie wurde an einer akademischen Forschungseinrichtung durchgeführt. Die Teilnehmer waren 58 Frauen und 61 Männer im Alter von 60–88 Jahren mit niedrigen Serum-DHEA-Sulfat-(DHEAS)-Spiegeln.

Intervention: Die Intervention bestand in der oralen Gabe von 50 mg/d DHEA oder Placebo über einen Zeitraum von 12 Monaten.

Hauptergebnisparameter: Knochendichte und Serum-DHEAS, Testosteron, Östradiol (E_2), Östron (E_1), SHBG, IGF-1 und IGF-Binding-Protein-3 wurden vor und nach der Intervention gemessen. Die Indizes für freies Testosteron und Östrogen (FEI) wurden berechnet.



Assoziation von Hormonwerten und Knochendichte in verschiedenen Bereichen nach 12 monatiger DHEA-Gabe.

DHEA: unbereinigt; DHEA-T: DHEA Effekt bereinigt von Testosteron Effekt; DHEA-E2: DHEA Effekt bereinigt von Estradiol Effekt; E2: Estradiol Effekt. Werte über der Linie sind statistisch signifikant.

(geändert nach Jankowski CM et al., 2008)

Ergebnisse: Die durchschnittlichen Änderungen der Knochendichte in Hüfte und Rückgrat (DHEA gegenüber Placebo) lagen im Bereich von 1,1 bis 1,6%. Im Vergleich zum Placebo erhöhte der DHEA-Ersatz das Serum-DHEAS, Testosteron, den freien Testosteron-Index, E_1 , E_2 , FEI und IGF-1 (alle $p < 0,001$) und verminderte das SHBG ($p = 0,02$) bei Frauen, während er bei Männern das DHEAS, E_1 , FEI (alle $p < 0,001$) und E_2 ($p = 0,02$) erhöhte und das SHBG ($p = 0,037$) verringerte. Die Änderungen in der Knochendichte Hüfte insgesamt und Hüfte regional standen in Zusammenhang mit dem 12-Monats- E_2 (alle $p < \text{oder} = 0,001$) und FEI (alle $p < \text{oder} = 0,013$). Die Wirkungen der DHEA-Behandlung wurden durch Berücksichtigung des 12-Monats- E_2 eliminiert.

Schlussfolgerungen: Die signifikanten Zunahmen der Knochendichte im Hüftbereich bei älteren Erwachsenen, die sich einem DHEA-Ersatz unterzogen, wurden hauptsächlich durch Anstiege beim Serum- E_2 vermittelt, und nicht durch direkte Wirkungen von DHEAS.

Dehydroepiandrosteron (DHEA) als potentieller Östrogenbildner in Knochenzellen:

Korrelation zwischen Knochendichte und DHEA-Sulfat-Serumkonzentration bei postmenopausalen Frauen und Steigerung der Aromataseaktivität durch 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ in menschlichen Osteoblasten

Literaturhinweis

Mech Ageing Dev 2002, April 30;123(8):1107-14 (ISSN: 0047-6374)

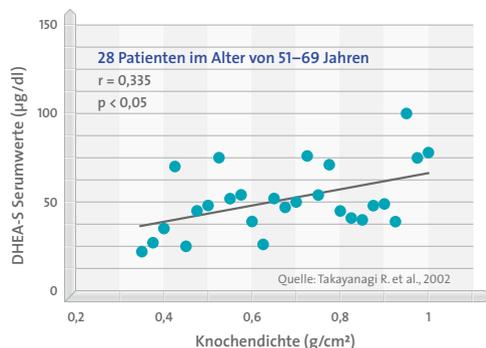
Takayanagi R; Goto K; Suzuki S; Tanaka S; Shimoda S; Nawata H

Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Maidashi 3-1-1, Higashi-ku, Fukuoka, Japan.

takayana@geriat.med.kyushu-u.ac.jp

Bei 120 postmenopausalen Frauen (im Alter zwischen 51 und 99 Jahren) konnte eine signifikante positive Korrelation zwischen der Knochendichte (BMD) und der Dehydroepiandrosteronsulfat-(DHEA-S)-Serumkonzentration beobachtet werden. Es fand sich jedoch kein Zusammenhang zwischen der Knochendichte und der Östradiol-Serumkonzentration.

Im Rahmen einer Subanalyse an postmenopausalen Frauen unter 69 Jahren konnte eine starke positive Korrelation zwischen der DHEA-S- bzw. Östron-Serumkonzentration und der Knochendichte beobachtet werden. Um den möglichen Einsatz von DHEA-S in der Osteoporoseprävention zu untersuchen, wurde die Aktivität der Aromatase, die zur Umwandlung von Androgenen in Östrogene benötigt wird, in menschlichen Osteoblasten charakterisiert, weil Frauen in der Postmenopause einen beträchtlichen adrenalen Androgenspiegel halten. Eine Glukokortikoid-Konzentration von 10⁻⁹ und 10⁻⁷ M bewirkte eine transiente Induktion der Expression und Enzymaktivität der Cytochrom-P450-Aromatase (P450AROM) in primären Osteoblastenkulturen. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ (1,25-(OH)₂D₃) alleine induzierte die Aktivität der Aromatase nicht, sorgte aber für eine Aufrechterhaltung und Verstärkung der glukokortikoidinduzierten Expression des P450AROM-Gens.



Korrelation von der Knochendichte und den DHEA-S Serumwerten von 28 Patienten im Alter von 51–69 Jahren.

blasten zu Östron umgewandelt wird und wesentlich zur Aufrechterhaltung der Knochendichte in der sechsten bis siebten Dekade, nach der Menopause, beiträgt.

Eine Analyse der Aktivität des P450AROM-Gen 1b (1.4)-Promotors, der in erster Linie in menschlichen Osteoblasten verwendet wird, hat gezeigt, dass die Region von -888bp bis -500bp, in der kein typisch auf Vitamin D reagierendes Element enthalten ist, für die verstärkende Wirkung von 1,25-(OH)₂D₃ verantwortlich ist. Diese Ergebnisse lassen möglicherweise darauf schließen, dass das adrenale Androgen DHEA durch die (von den Glukokortikoiden und 1,25-(OH)₂D₃ aktivierte) Aromatase P450AROM in den Osteo-

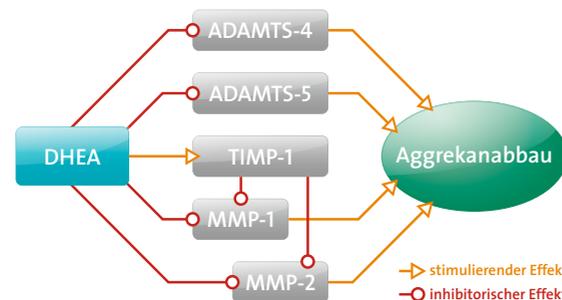
Die Aggrekanase-Suppression: ein neuartiger Schutzmechanismus von Dehydroepiandrosteron bei Osteoarthritis?

Ein über Aggrekanase vermittelter Abbau von Aggrekan ist ein bedeutendes Ereignis im Frühstadium der Osteoarthritis (OA). Diese Aggrekanasen, vor allem die Aggrekanase-1 (ADAMTS4) und Aggrekanase-2 (ADAMTS5), haben als mögliche Therapieziele bei der Behandlung der Osteoarthritis großes Interesse geweckt.

Die gegenwärtigen medikamentösen Behandlungsmethoden haben den Nachteil, dass sie in erster Linie auf die Symptome der Osteoarthritis abzielen, sich jedoch nicht mit dem zugrunde liegenden Mechanismus der Osteoarthritis, nämlich der Zerstörung des Gelenkknorpels, auseinandersetzen. Eine Behandlung, die den Knorpel auf der Zellebene schützt bzw. regeneriert, wäre daher wünschenswert.

Das als Nebennierenandrogen klassifizierte Dehydroepiandrosteron (DHEA) wird neuerdings wegen seiner möglichen «krankheitsverändernden» Wirkung diskutiert. Es konnte gezeigt werden, dass DHEA den proinflammatorischen Effekten der katabolischen Zytokine entgegenwirkt und somit eine Schutzwirkung auf den osteoarthritischen Knorpel ausübt. Die suppressive Wirkung, die DHEA im Hinblick auf einige Mitglieder der Familie der Matrix-Metalloproteinasen (MMP) im Zusammenhang mit der Osteoarthritis entfaltet, ist ausreichend belegt. Die Wirkung von DHEA auf die Aggrekanasen ist allerdings noch immer unbekannt.

In diesem Beitrag werden die jüngsten Untersuchungsergebnisse zur Funktion der Aggrekanasen als kritische katabolische Enzyme und zur Funktion von DHEA als Therapeutikum in der Behandlung der Osteoarthritis erörtert. Weiters wird eine mögliche Beziehung zwischen der Aggrekanase und DHEA im Zusammenhang mit einem Fortschreiten der Osteoarthritis diskutiert.



Literaturhinweis

Mol Biol Rep, März 2010; 37(3):1241-5 (ISSN: 1573-4978)

Huang K; Wu LD

Department of Orthopaedics, The Second Hospital of the Medical College of Zhejiang University, Hangzhou, Volksrepublik China.

jack7386@163.com.

DHEA Effekte auf Metalloproteinasen, die im Aggrekanabbau und damit in der Entstehung der Osteoarthritis involviert sind.

In-vitro-Wirkung von Dehydroepiandrosteron auf humane osteoarthritische Chondrozyten

Literaturhinweis

Osteoarthritis Cartilage, August 2003; 11(8):585-94 (ISSN: 1063-4584)

Jo H; Park JS; Kim EM; Jung MY; Lee SH; Seong SC; Park SC; Kim HJ; Lee MC

Department of Orthopedic Surgery, Seoul National University Hospital, 28 Yongon-dong, Chongno-gu, 110-744, Seoul, Südkorea.

Zielsetzung

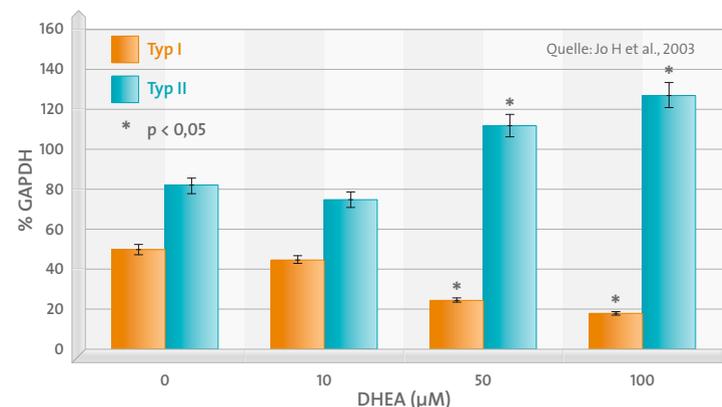
Erforschung der In-vitro-Wirkung von Dehydroepiandrosteron (DHEA) auf humane osteoarthritische Chondrozyten.

Studiendesign

Die aus dem Knorpel eines menschlichen osteoarthritischen Knies entnommenen Chondrozyten wurden in Alginatperlen (3D-Kultur) kultiviert, ausgenommen Zellproliferationsexperiment. Die Zellen wurden mit DHEA in Gegenwart bzw. Abwesenheit von IL-1beta behandelt. Die Wirkung auf die Chondrozyten wurde mit Hilfe eines MTS-(3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-Carboxymethoxyphenyl)-2-(4-Sulfophenyl)-2H-Tetrazol-Salz)-Assays (zur Bestimmung der Chondrozytenproliferation), eines Dimethylmethylblau-(DMB)-Tests (zur Bestimmung der Glykosaminoglykan-(GAG)-Synthese) und eines Indoltests (zur Bestimmung der DNA-Menge) untersucht. Die Genexpression des Typ-I- und Typ-II-Kollagens, der Metalloproteinase-1 und -3 (MMP-1 und -3), des Gewebeinhibitors der Metalloproteinase-1 (TIMP-1) sowie die IL-1beta-induzierte Genexpression von MMP-1 und -3 wurden über die Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) analysiert. Die Proteinsynthese von MMP-1 und -3 bzw. TIMP-1 wurde mit Hilfe der Western-Blot-Methode bestimmt.

Ergebnisse

Die Behandlung der Chondrozyten mit DHEA hatte in einer Konzentration von bis zu 100 Mikromol keine Wirkung auf die Chondrozytenproliferation oder GAG-Synthese. Die Genexpression des Typ-II-Kollagens verstärkte sich abhängig von der Dosis, während jene des Typ-I-Kollagens abnahm. DHEA führte in einer Konzentration von über 50 Mikromol zu einer signifikanten Unterdrückung der Expression von MMP-1. Die Genexpression von MMP-3 war ebenfalls unterdrückt, dies hatte jedoch keine statistische Signifikanz. DHEA führte in einer Konzentration von über 10 Mikromol zu einer deutlichen Verstärkung der Expression von TIMP-1. DHEA hatte in Anwesenheit von IL-1beta eine stärkere Wirkung auf die Genexpression von MMP-1 und -3, wobei DHEA in niedrigeren Konzentrationen von 10 bzw. 50 Mikromol nicht nur zur Suppression von MMP-1, sondern auch von MMP-3 führte. Die Ergebnisse der Western-Blot-Methode stimmten mit jenen der RT-PCR-Analyse überein. Dies ist ein Hinweis darauf, dass DHEA auf Gentranskriptionsebene wirkt.



Genexpression für Kollagen Typ I und Typ II in Abhängigkeit der DHEA-Konzentration.

Schlussfolgerungen

Unsere Studie belegt, dass DHEA in einer Konzentration bis zu 100 Mikromol keine toxische Wirkung auf Chondrozyten hat und über die Fähigkeit verfügt, das Ungleichgewicht zwischen MMPs und TIMP-1 bei Osteoarthritis (OA) auf Transkriptionsebene auszugleichen. Es ist daher anzunehmen, dass DHEA dem Verlust von Gelenkknorpelmasse vorbeugt.

InCHIANTI-Studie: Wirkung von DHEAS auf die Skelettmuskulatur über die gesamte Lebensdauer

Hintergrund

Es gibt Hinweise darauf, dass der Rückgang der Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS)-Produktion zum Teil für die häufig mit zunehmendem Alter zu beobachtende Abnahme der Muskelkraft und -masse verantwortlich ist. Diese Hypothese wurde allerdings nur anhand kleinerer Gruppen von freiwilligen Normalprobanden unter weitgehender Vernachlässigung möglicher Störvariablen getestet. Anhand einer repräsentativen Probe von 558 männlichen Probanden (im Alter zwischen 20 und 95 Jahren) prüften wir die Hypothese, nach der das zirkulierende DHEAS unabhängig mit der Muskelkraft und -masse assoziiert ist.

Methodik

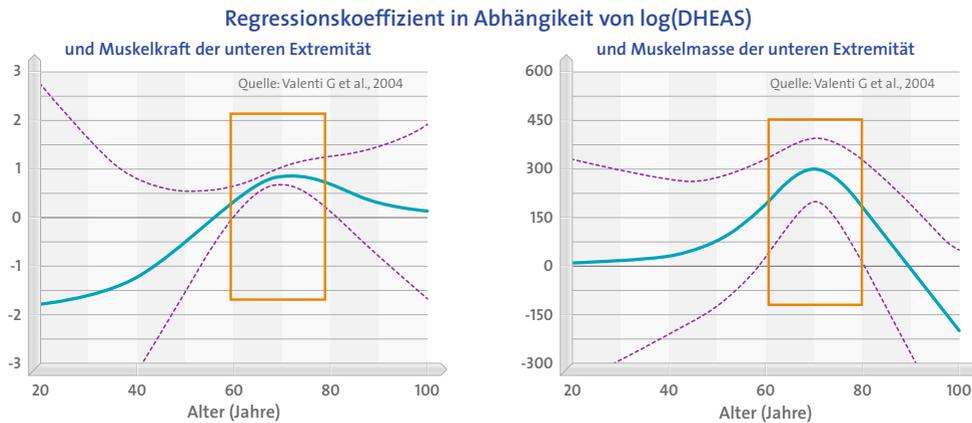
Datenmaterial aus der epidemiologischen InCHIANTI-Studie, die in der geographischen Region Chianti (Toskana/Italien) durchgeführt wurde.

Literaturhinweis

J Gerontol A Biol Sci Med Sci, Mai 2004; 59(5):466-72 (ISSN: 1079-5006)

Valenti G; Denti L; Maggio M; Ceda G; Volpato S; Bandinelli S; Ceresini G; Cappola A; Guralnik JM; Ferrucci L

Institut für Geriatrie, Universität Parma, Italien.



Abnahme der Muskelkraft und Muskelmasse in Zusammenhang der DHEA-Reduktion im Blut sowie dem Alter. Für den durch den Kasten markierten Bereich wird dieser Zusammenhang signifikant.

Die DHEAS-Serumwerte bezogen sich auf die Muskelkraft der unteren Extremität (Messung mittels tragbarem Dynamometer) und die Wadenmuskulatur (Schätzung mittels quantitativer Computertomographie). Zu den Störvariablen zählten Alter, Anthropometrie, körperliche Aktivität, Rauchen, Energie und Alkoholkonsum, Albumin, Lipide, Interleukin-6, Co-Morbidität, Depression und mangelnde Alltagskompetenz.

Ergebnisse

In vollständig angepassten Prognosemodellen zur Bewertung der Muskelkraft der unteren Extremität und der Wadenmuskulatur zeigte sich eine signifikante logarithmische Wechselwirkung zwischen DHEAS-Konzentration und Alter. Dies lässt darauf schließen, dass es in der Beziehung zwischen DHEAS-Konzentration und Muskelparameter im Laufe der Lebensdauer Unterschiede gibt. In altersgeschichteten Modellen, in denen eine Anpassung an Störvariablen erfolgte, war die DHEAS-Serumkonzentration ein unabhängiger Prädiktor für die Muskelkraft ($p < 0,02$) und Muskelmasse ($p < 0,01$), allerdings nur bei Männern im Alter zwischen 60 und 79 Jahren. Nachdem in diesen Modellen eine Anpassung an das serumfreie oder bioverfügbare Testosteron erfolgte, blieben die Ergebnisse unverändert.

Schlussfolgerungen

Bei Männern im Alter zwischen 60 und 79 Jahren ist das zirkulierende DHEAS ein unabhängiges Korrelat der Muskelkraft und der Wadenmuskulatur. Ein möglicher kausaler Zusammenhang zwischen der Abnahme der DHEAS-Konzentration und der altersbedingten Sarkopenie (Verlust an Muskelmasse) sollte in Längsschnittstudien genauer erforscht werden.

InCHIANTI-Studie: Dehydroepiandrosteronsulfat und kognitive Funktion bei älteren Personen

DHEA und sein Sulfatderivat (DHEAS) nehmen mit zunehmendem Alter ab. Die Abnahme der DHEAS-Konzentration wird bei älteren Personen mit einer Vielzahl von physiologischen Beeinträchtigungen in Verbindung gebracht, u.a. auch mit der kognitiven Dysfunktion.

Allerdings ist kaum Datenmaterial im Hinblick auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der DHEAS-Konzentration und der kognitiven Funktion vorhanden. Wir haben untersucht, ob bei älteren Männern und Frauen die DHEAS-Konzentration mit einer herabgesetzten bzw. abnehmenden kognitiven Leistungsfähigkeit laut MMSE-Messung (Mini Mental State Examination) assoziiert ist.

Es erfolgte eine randomisierte Auswahl von eintausendvierunddreißig (1034) Personen im Alter von 65 Jahren oder älter, die an der InCHIANTI-Studie teilnahmen und zu denen DHEAS- und MMSE-Daten verfügbar waren. Eine MMSE-Messung erfolgte vor Studienbeginn (Baseline) und nach 3 Jahren. 841 dieser Probanden nahmen an der Folgeuntersuchung nach 3 Jahren teil. Ausgehend von ursprünglich vollständig angepassten Modellen erfolgte rückwirkend eine Modellierung anhand strenger Auswahlkriterien.

Das so gewonnene Datenmaterial wurde herangezogen, um unabhängige, mit MMSE und DHEAS assoziierte Faktoren zu identifizieren. Die Endauswertung erfolgte anhand der Daten von 755 Studienteilnehmern (410 Männer und 345 Frauen) mit einem MMSE-Score von $>$ oder $= 21$. Während des 3-jährigen Follow-ups wurde eine signifikante altersbedingte Abnahme der DHEAS-Konzentration ($p < 0,001$) und des MMSE-Werts ($p < 0,001$) festgestellt. Bei Rekrutierung bestand ein signifikanter und positiver Zusammenhang zwischen der DHEAS-Konzentration und dem MMSE-Wert, und zwar unabhängig vom Alter und anderen möglichen Störvariablen ($\beta \pm SE 0,003 \pm 0,001$, $p < 0,005$). Bei einer niedrigen DHEAS-Konzentration vor Studienbeginn war von einer stärkeren Abnahme des MMSE-Scores auszugehen; dieser Bezug war nach Anpassung an Kovariate signifikant ($\beta \pm SE -0,004 \pm 0,002$, $p < 0,03$).

Das von uns erhobene Datenmaterial zeigt einen signifikanten und positiven Zusammenhang zwischen der DHEAS-Konzentration und der anhand des MMSE-Screening beurteilten kognitiven Leistungsfähigkeit. Eine niedrige DHEAS-Konzentration lässt auf eine raschere Abnahme des MMSE-Werts im 3-jährigen Nachbeobachtungszeitraum schließen.

Literaturhinweis

J Endocrinol Invest, Oktober 2009; 32(9):766-72 (ISSN: 1720-8386)

Valenti G; Ferrucci L; Lauretani F; Ceresini G; Bandinelli S; Luci M; Ceda G; Maggio M; Schwartz RS

Abteilung für innere Medizin und medizinische Wissenschaften, Institut für Geriatrie, Universität Parma, Parma 43100, Italien.

giorgiovalenti@libero.it

DHEA-Sekretion bei gesunden älteren Männern und Frauen: Wirkung einer Testosteron- und Wachstumshormontherapie bei älteren Männern

Literaturhinweis

J Clin Endocrinol Metab, November 2006; 91(11):4445-52 (ISSN: 0021-972X)

Muniyappa R; Wong KA; Baldwin HL; Sorkin JD; Johnson ML; Bhasin S; Harman SM; Blackman MR

Endocrine Section, Laboratory of Clinical Investigation, National Center for Complementary and Alternative Medicine, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20892, USA.

Veränderungen der DHEA-Serumkonzentration zur Baseline nach 26-wöchiger Behandlung mit Testosterone (T) Wachstumshormon (GH) oder der Kombination (T+GH) in gesunden älteren Männern.

Kontext

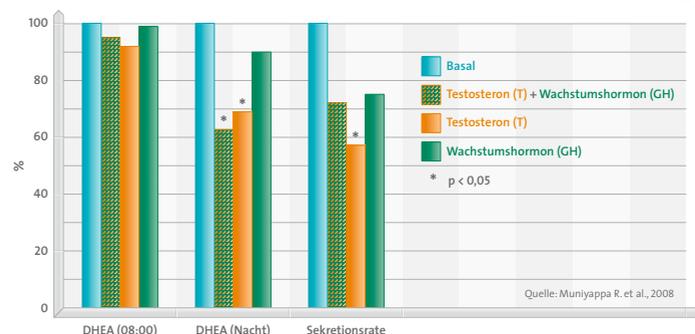
Der Alterungsprozess steht in Zusammenhang mit einer Abnahme der Aktivität der Geschlechtssteroid- und der GH/IGF-I-Achse. Es ist nicht bekannt, ob diese Veränderungen zur gleichzeitigen Abnahme der Dehydroepiandrosteron-(DHEA)- und DHEA-Sulfat-(DHEAS)-Produktion beitragen. Auch über die Wirkung einer Verabreichung von Geschlechtssteroiden und/oder Wachstumshormon (GH) auf die DHEA- und DHEAS-Produktion ist nichts bekannt.

Zielsetzung

Unser Ziel war, bei gesunden älteren Männern und Frauen die DHEAS-Konzentration am Morgen und die Sekretionsdynamik von DHEA während der Nachtstunden zu evaluieren, und zwar vor und nach einer Dauertherapie mit Geschlechtssteroiden (Monotherapie), Wachstumshormon (Monotherapie), Geschlechtssteroiden und GH (Kombinationstherapie) oder Placeboverabreichung.

Studiendesign

Es wurde die nächtliche Sekretionsdynamik von DHEA (20 Uhr–8 Uhr, Probenahme im 20 Minuten-Intervall, multiparametrische Analyse und approximierte Entropie) bei gesunden älteren Männern (n = 68) und Frauen (n = 36) im Alter zwischen 65 und 88 Jahren verglichen. Die Messung erfolgte sowohl vor als auch 26 Wochen nach der Geschlechtssteroid-Monotherapie [Testosteron (T) bei Männern oder Östrogen/Progesteron bei Frauen], GH-Monotherapie, Kombinationstherapie mit Geschlechtssteroiden und GH oder Placeboverabreichung.



Ergebnisse

Am Morgen waren die DHEAS-Werte niedriger. Während der Nacht war die pulsatile Ausschüttung, Burstfrequenz und Amplitude von DHEA höher. Die Halbwertszeit war bei Frauen kürzer (p < 0,05). Im Hinblick auf die nächtliche DHEA-Gesamtkonzentration, die Gesamtproduktionsrate und die Ergebnisse der approximierten Entropie gab es keine nennenswerten geschlechtsspezifischen Unterschiede. Aufgrund der kleinen Behandlungsgruppen bei den Frauen wurden nur die Ergebnisse der Hormonintervention bei den Männern präsentiert. Bei den Männern kam es nach Verabreichung von T bzw. von T plus GH während der Nachtstunden zu einer deutlichen Abnahme des DHEA-Gesamtwerts, die morgendlichen DHEAS-Werte waren allerdings nicht reduziert. Die GH-Monotherapie hatte keinen signifikanten Einfluss auf die nächtliche DHEA-Sekretion oder die DHEAS-Konzentration am Morgen.

Schlussfolgerungen

Die spontane nächtliche DHEA-Sekretion ist bei gesunden älteren Personen geschlechtsdimorph und bei älteren Männern führt die Testosteron-Verabreichung zu einer Abnahme der nächtlichen DHEA-Sekretion. Die klinische Bedeutung der Geschlechtssteroid-Modulation der DHEA-Sekretion bei älteren Personen bedarf noch einer genaueren Aufklärung.

Zusammenhang zwischen Dehydroepiandrosteron und Ernährungs- und Lebensstil-Variablen am Beispiel einer Populationsstichprobe

Hintergrund/Ziele

Dehydroepiandrosteron (DHEA) wird beim Menschen im allgemeinen eine positive Wirkung zugeschrieben. Es gibt allerdings nur begrenzte Informationen darüber, welchen Einfluss unterschiedliche Lebensstil-Variablen, einschließlich die Ernährung, auf die DHEA-Konzentration im Blut haben. Wir führten eine Studie zu den DHEA-Determinanten an einer aus erwachsenen Griechen bestehenden Populationsstichprobe durch.

Methodik

Die Stichprobe bestand aus 620 augenscheinlich gesunden Männern und Frauen im Alter zwischen 35 und 65 Jahren aus ganz Griechenland.

Literaturhinweis

Ann Nutr Metab 2003; 47(3-4):158-64 (ISSN: 0250-6807)

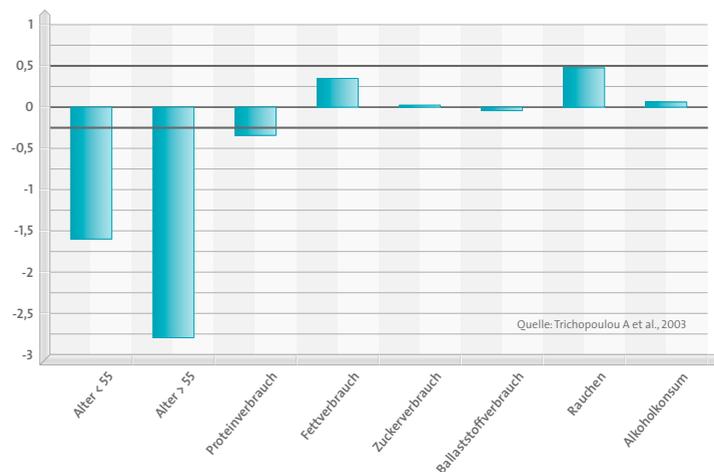
Trichopoulou A; Bamia C; Kalapothaki V; Spanos E; Naska A; Trichopoulos D

Department of Hygiene and Epidemiology, School of Medicine, Universität Athen, Griechenland.

antonia@nut.uoa.gr

Partielle Regressionskoeffizienten zwischen DHEA Serumwerten und Lebensstil.

Werte über oder unter den schwarzen Linien sind statistisch signifikant (mindestens $p < 0,05$).



land, die an der EPIC-Studie teilnahmen. Die DHEA-Plasmakonzentration wurde mit Hilfe eines radioimmunologischen Verfahrens bestimmt. Die Nahrungsaufnahme wurde durch einen Interviewer anhand eines validierten Fragebogens zur Häufigkeit des Verzehrs bestimmter Lebensmittel (Food Frequency Questionnaire/FFQ) ermittelt. In diesem Fragebogen waren auch Informationen zu den Lebensstil-Variablen enthalten. Die statistische Auswertung erfolgte über einfache Kreuztabellen und Datenmodellierung mittels multipler Regression.

Ergebnisse

Die DHEA-Konzentration nimmt mit dem Alter rapide ab und es gibt Hinweise darauf, dass diese Abnahme bei Männern rascher erfolgt als bei Frauen. Während die Proteinzufuhr mit der DHEA-Konzentration im Plasma invers assoziiert war, standen andere Ernährungsfaktoren, der Energieverbrauch und die anthropometrischen Variablen nicht mit diesem Hormon in Verbindung. Alkoholkonsum und Tabakrauchen waren tendenziell positiv mit der DHEA-Konzentration assoziiert, die entsprechenden Zusammenhänge waren aber statistisch nicht signifikant.

Schlussfolgerung

Es besteht vermehrtes Interesse an einer DHEA-Ersatztherapie bei älteren Erwachsenen. Sollten sich unsere Ergebnisse bestätigen, dann würde dies bedeuten, dass mit einer Reduzierung der Proteinzufuhr eine ähnliche qualitative Wirkung erzielt werden könnte.

Dehydroepiandrosteronsulfat führt zur direkten Aktivierung der Proteinkinase C-beta und erhöht damit die Superoxidbildung in menschlichen neutrophilen Granulozyten

Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) ist das am reichlichsten vertretene zirkulierende Steroidhormon beim Menschen. Die Sekretion in der Nebenniere erfolgt altersabhängig, wobei die Konzentration in der dritten Lebensdekade am höchsten und im fortgeschrittenen Alter am niedrigsten ist.

DHEAS gilt als inaktiver Metabolit. Nach Abspaltung der Sulfatgruppe entsteht Dehydroepiandrosteron (DHEA), eine wichtige Vorläufer-substanz der Sexualhormone. Wir zeigen hier allerdings, dass DHEAS, und nicht DHEA, beim Menschen zu einer dosisabhängigen Verstärkung der Superoxidbildung in stimulierten neutrophilen Granulozyten führt und damit in einen wichtigen bakteriziden Mechanismus eingreift.

Diese Wirkung wurde durch Co-Inkubation mit Androgen- und Östrogenrezeptor-Antagonisten nicht verhindert, jedoch durch den Proteinkinase C-Inhibitor Bisindolylmaleimid 1 umgekehrt. Außerdem stellten wir fest, dass die neutrophilen Granulozyten die einzigen Leukozyten sind, die das organische anionentransportierende Polypeptid D exprimieren, welches einen aktiven DHEAS-Zustrom vermitteln kann. Sie exprimierten jedoch keine Steroidsulfatase, die DHEAS zu DHEA aktiviert. Ein spezifischer Rezeptor für DHEAS konnte bisher nicht identifiziert werden.

Wir zeigen aber, dass DHEAS in einem zellfreien Assay zu einer direkten Aktivierung der rekombinanten Proteinkinase C-beta (PKC-beta) führte. Eine Verstärkung der PKC-beta-Aktivierung durch DHEAS führte zu einer stärkeren Phosphorylierung von p47(phox). Bei letzterem handelt es sich um einen wichtigen Bestandteil der aktiven reduzierten Form des NADP-(Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat)-Komplexes, der für die Superoxidbildung in den neutrophilen Granulozyten verantwortlich ist. Unsere Ergebnisse zeigen, dass PKC-beta in menschlichen neutrophilen Granulozyten als intrazellulärer Rezeptor für DHEAS wirkt.

Dieser Signalübertragungsmechanismus unterscheidet sich grundlegend von der Rolle, die DHEA als Vorläufer der Geschlechtssteroiden einnimmt, und hat bedeutende Auswirkungen auf die Immunoseneszenz. Dazu zählt auch die reduzierte Superoxidbildung in den neutrophilen Granulozyten als Reaktion auf Krankheitserreger.

Literaturhinweis

Mol Endocrinol, April 2010; 24(4):813-21 (ISSN: 1944-9917)

Radford DJ; Wang K; McNelis JC; Taylor AE; Hechenberger G; Hofmann J; Chahal H; Arlt W; Lord JM

Medical Research Council Centre for Immune Regulation, School of Immunity & Infection, University of Birmingham, Birmingham, UK.

«Cardiovascular Health Study All Stars»-Studie: Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind bei der ältesten Patientengruppe mit einer höheren Inzidenz der Abnahme von Dehydroepiandrosteronsulfat assoziiert

Literaturhinweis

J Am Geriatr Soc, März 2010; 58(3):421-6 (ISSN: 1532-5415)

Sanders JL; Boudreau RM; Cappola AR; Arnold AM; Robbins J; Cushman M; Newman AB

Department of Medicine, School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA.

sanders.jason@medstudent.pitt.edu

Zielsetzung

Anhand von Querschnitt- und Längsschnitterhebungen sollte ein Zusammenhang mit Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) und einer altersabhängigen Veränderung der DHEAS-Konzentration beschrieben werden.

Studiendesign

Longitudinale Kohortenstudie.

Umfeld

Pittsburgh, Pennsylvania.

Teilnehmer

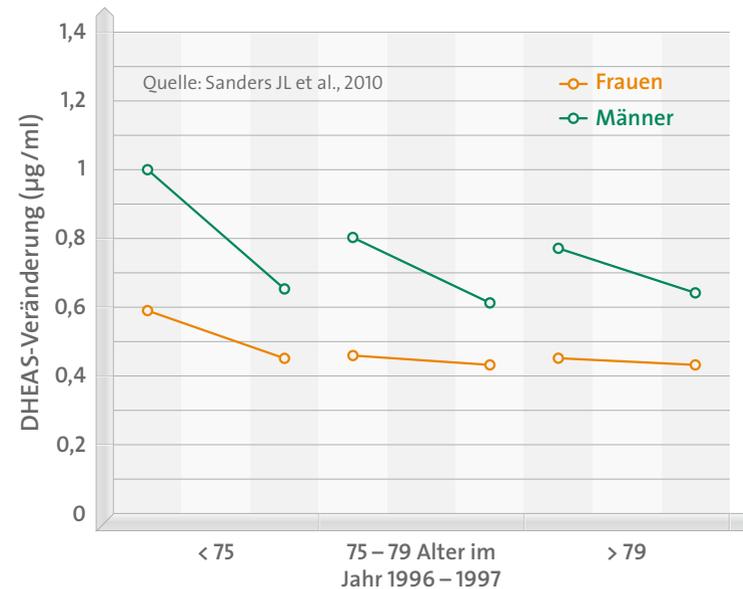
Teilnehmer der «Cardiovascular Health Study All Stars»-Studie, die 2005/06 beurteilt wurden (N = 989, Durchschnittsalter 85,2 Jahre, 63,5 % Frauen, 16,5 % Afroamerikaner).

Messungen

2005/06 erfolgte eine Beurteilung gesundheitsrelevanter Merkmale in Abhängigkeit vom DHEAS-Wert, die durchschnittliche DHEAS-Konzentration und die DHEAS-Wert-Änderung über verschiedene Altersgruppen wurde untersucht und lineare bzw. logistische Regressionsverfahren wurden eingesetzt, um die 1996/97 bestehenden Faktoren zu ermitteln, die mit einer kontinuierlichen und kategorischen DHEAS-Wert-Änderung assoziiert sind.

Ergebnisse

Die durchschnittliche Standardabweichung (\pm) des DHEAS-Werts betrug bei den Frauen $0,555 \pm 0,414$ Mikrogramm/ml im Zeitraum 1996/97 und $0,482 \pm 0,449$ Mikrogramm/ml im Zeitraum 2005/06 bzw. bei den Männern $0,845 \pm 0,520$ Mikrogramm/ml im Zeitraum 1996/97 und $0,658 \pm 0,516$ Mikrogramm/ml im Zeitraum 2005/06. 2005/06 war der DHEAS-Wert bei Frauen und Probanden mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen bzw. chronischen Lungenerkrankungen niedriger und bei Afroamerikanern und Probanden mit Bluthochdruck



Mittlere DHEAS-Veränderungen in Frauen und Männern zwischen 1996/97 und 2005/06, nach Altersgruppen gestaffelt.

und erhöhtem Cholesterin höher. Die durchschnittliche Änderung des DHEAS-Werts war bei Männern größer ($-0,200$ Mikrogramm/ml) als bei Frauen ($-0,078$ Mikrogramm/ml) ($p < 0,001$). Mit jedem weiteren Lebensjahr wirkte sich die Tatsache, dass ein Proband männlichen Geschlechts war, um jeweils $0,01$ Mikrogramm/ml ($p = 0,009$) weniger stark aus und im Alter von 79 war in Bezug auf die DHEAS-Wert-Änderung schließlich kein geschlechtsspezifischer Unterschied mehr erkennbar. Es bestand ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Herz-Kreislauf-Erkrankung vor Studienbeginn und einer größeren absoluten Veränderung des DHEAS-Werts (Beta = $-0,04$ Mikrogramm/ml, $p = 0,04$) bzw. dem vierten Quartil der DHEAS-Veränderung gegenüber dem ersten bis dritten Quartil (Odds Ratio = $1,46$, 95 %-Konfidenzintervall = $1,03-2,05$).

Schlussfolgerung

Die Änderung des DHEAS-Werts setzt sich bis ins hohe Alter fort, ist nicht homogen, ist geschlechtsabhängig und steht in Bezug zu einer bereits bestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankung. Im Rahmen von zukünftigen Studien soll untersucht werden, welche Faktoren das Absinken des DHEAS-Werts beschleunigen könnten.

Einfluss von Dehydroepiandrosteron (DHEA) auf kardiovaskuläre Risikofaktoren bei älteren Frauen mit Gebrechlichkeitssymptomatik

Literaturhinweis

Age Ageing, 18. Mai 2010, S. 51468-2834

Boxer RS; Kleppinger A; Brindisi J; Feinn R; Burleson JA; Kenny AM

Center on Aging, University of Connecticut Health Center, Farmington, CT 06030, USA.

Veränderungen verschiedener kardio-vaskulärer Risikofaktoren nach einer 6-monatigen Behandlung mit DHEA oder Placebo.

Werte über oder unter den Linien sind statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Zielsetzung

Ziel dieser Analyse war es, den Einfluss von Dehydroepiandrosteron (DHEA) auf kardiovaskuläre Risikofaktoren bei älteren Frauen mit Gebrechlichkeitssymptomen zu untersuchen.

Studiendesign, Umfeld und Teilnehmer

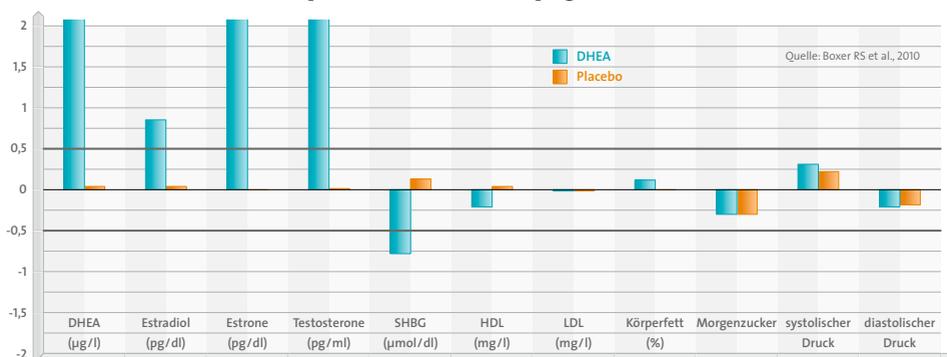
Doppelblinde, randomisierte, plazebokontrollierte Studie an 99 Frauen (Durchschnittsalter $76,6 \pm 6,0$ Jahre) mit niedrigem DHEA-S-Wert und Gebrechlichkeitssymptomen.

Intervention

Die Teilnehmerinnen erhielten 6 Monate lang täglich entweder 50 mg DHEA oder ein Placebo. Allen Frauen wurde Kalzium (Tagesdosis 1.000–1.200 mg) und das Ergänzungspräparat (in Kombination) und Cholekalziferol (1.000IU täglich) verabreicht. Die Frauen nahmen zweimal pro Woche an einem 90minütigen Gymnastikprogramm teil (entweder «Stuhl-Aerobik» oder Yoga).

Hauptergebnisparameter

Die Beurteilung der Ergebnisvariablen umfasst u.a. die Hormonwerte (DHEA-S, Östradiol, Östron, Testosteron und SHBG), das Lipidprofil (Gesamt-Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyzeride), Körperzusammensetzung gemessen mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie, Blutzuckerspiegel und Blutdruck.



Dehydroepiandrosteron stimuliert die Stickoxidfreisetzung in Gefäßendothelzellen: Indiz für einen Zelloberflächenrezeptor

Dehydroepiandrosteron (DHEA) verbessert die Gefäßfunktion, der Wirkungsmechanismus ist jedoch unklar. Da das Stickoxid (NO) die Gefäßfunktion reguliert, wurde die Hypothese aufgestellt, dass DHEA das Gefäßsystem durch eine Steigerung der endothelialen NO-Produktion beeinflusst.

DHEA stimuliert in physiologischer Konzentration innerhalb von 5 Minuten die Freisetzung von Stickoxid aus intakten Endothelzellen der Rinderaorta (BAEC). Diese Wirkung wurde in BAEC-Zellen und humanen Nabelschnur-Endothelzellen (HUVEC) durch Aktivierung der endothelialen Stickoxidsynthase (eNOS) vermittelt. Dehydroepiandrosteron führte in den BAEC-Zellen zu einem mit seiner Wirkung auf die NO-Produktion im Einklang stehenden Anstieg des zyklischen GMP (cGMP). Das mit Albumin konjugierte DHEA stimuliert auch die Freisetzung von NO, was darauf schließen lässt, dass DHEA die endotheliale Stickoxidsynthase über ein an der Plasmamembran initiiertes Signal stimuliert. Tamoxifen blockierte die über Östrogen stimulierte Freisetzung von NO aus den BAEC-Zellen, führte aber zu keiner Hemmung der Wirkung von DHEA. Das Pertussistoxin hob die akute Wirkung von DHEA auf die NO-Freisetzung auf. Dehydroepiandrosteron zeigte keine Wirkung auf die intrazellulären Kalziumströme. Allerdings wurden durch den Einfluss von DHEA über Hemmung der Tyrosinkinase oder der mitogenaktivierten Protein-(MAP)-Kinase (MEK) die NO-Freisetzung und die cGMP-Produktion blockiert.

Diese Ergebnisse zeigen, dass ein physiologischer DHEA-Wert über einen an der Plasmamembran initiierten Mechanismus zu einer akuten Zunahme der NO-Freisetzung aus intakten Gefäßendothelzellen führt. Dieser Wirkungsmechanismus von DHEA wird über einen steroid-spezifischen G-Protein-gekoppelten Rezeptor vermittelt, der sowohl in Rinderzellen als auch in menschlichen Zellen zu einer Aktivierung der endothelialen Stickoxidsynthase (eNOS) führt. Die NO-Freisetzung erfolgt unabhängig von der Kalziummobilisierung in den Zellen, ist jedoch abhängig von den Tyrosin- und den MAP-Kinasen. Dieser Zellmechanismus könnte einigen der dem DHEA zugeschriebenen Schutzwirkungen gegen Herz-Kreislauf-Erkrankungen zugrunde liegen.

Literaturhinweis

Steroids, April 2004; 69(4):279-89 (ISSN: 0039-128X)

Liu D; Dillon JS

Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Roy J. and Lucille A. Carver College of Medicine, University of Iowa, Iowa City 52246, USA.

Dehydroepiandrosteron schützt Gefäßendothelzellen vor Apoptose durch Galphai-Protein-abhängige Aktivierung der Phosphatidylinositol-3-Kinase/Akt und Regulierung der antiapoptotischen Bcl-2-Expression

Literaturhinweis

Endocrinology, Juli 2007; 148(7):3068-76 (ISSN: 0013-7227)

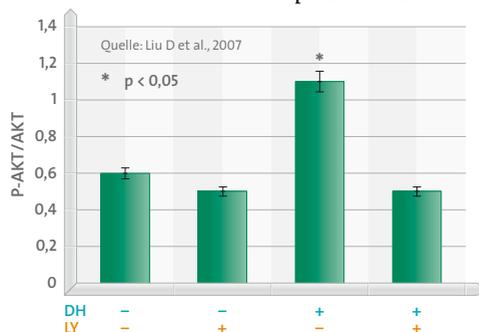
Liu D; Si H; Reynolds KA; Zhen W; Jia Z; Dillon JS

Department of Human Nutrition, Foods, and Exercise, Virginia Polytechnic Institute and State University, Blacksburg, Virginia 24060, USA.

doliu@vt.edu

Das Nebennierensteroid Dehydroepiandrosteron (DHEA) kann die Gefäßfunktion verbessern, der Wirkungsmechanismus ist jedoch unklar. In der vorliegenden Studie zeigen wir, dass DHEA zu einer signifikanten Zunahme der zellulären Viabilität führte, die Caspase-3-Aktivität herabsetzte und sowohl bovine als auch humane Endothelzellen vor einem durch Entzug des Serums induzierten Zelltod (Apoptose) schützte.

Diese Wirkung war dosisabhängig und bei physiologischer Konzentration am größten (0,1–10 nM). Aufgrund der von DHEA hervorgerufenen Stimulierung von Endothelzellen der Rinderaorta kam es zu einer raschen und dosisabhängigen Phosphorylierung der Proteinkinase B (Akt), die von LY294002, einem spezifischen Inhibitor der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K), einer der Proteinkinase B vorgeschalteten Kinase, blockiert wurde. Dementsprechend wurde durch Hemmung der PI3K oder Transfektion der Zellen mit der dominant-negativen Proteinkinase B die antiapoptotische Wirkung von DHEA aufgehoben. Die induzierte Phosphorylierung der Proteinkinase B und die resultierende zellschützende Wirkung von DHEA waren von der Aktivierung des Galphai-Proteins abhängig.



Phosphorylierung von Akt im Verhältnis zur gesamt Akt-Expression vor/nach Inkubation von DHEA (DH; 1 nM; 15 min) und/oder einer Preinkubation mit dem PI3K Blocker LY294002 (LY; 5 µg, 30 min vor DH).

Da diese Wirkungen vom Pertussistoxin, aber nicht vom Östrogenrezeptor-Antagonisten ICI182,780 oder vom Aromatasehemmer Aminoglutethimid blockiert wurden, waren sie allerdings östrogenrezeptor-unabhängig. DHEA verstärkte letztendlich die Expression des antiapoptotischen Bcl-2-Proteins, seine Promotoraktivität und auch die Gentranskription, die auf die Aktivierung des PI3K/Akt-Signalweges zurückzuführen ist. Durch Neutralisierung von Bcl-2 über Antikörper-Transfektion wurde die antiapoptotische Wirkung von DHEA deutlich herabgesetzt. Diese Ergebnisse liefern erstmals den Hinweis, dass DHEA zum Überleben der Endothelzellen beiträgt, indem es den Galphai-PI3K/Akt-Bcl-2-Signalweg aktiviert und die Zellen so vor dem Zelltod schützt.

Es könnte sich hier um einen wichtigen Mechanismus handeln, auf dem die gefäßschützende Wirkung von DHEA basiert.

Dehydroepiandrosteron hemmt Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen beim Menschen unabhängig von Androgen- und Östrogenrezeptoren

Dehydroepiandrosteron (DHEA), ein Steroid der Nebenniere, soll laut klinischen Studien vor Herzkrankheitsgefäßkrankungen schützen und laut experimentellen Studien die Bildung von atherosklerotischer Plaque hemmen.

Da DHEA über Enzyme zu Androgenen und Östrogenen metabolisiert wird, ist unklar, ob DHEA seine Wirkung direkt oder erst nach Umwandlung in diese Hormone entfaltet. Beide Varianten sind mit ausreichend beschriebenen Wirkungswegen assoziiert. Wir untersuchten daher anhand von Zellkulturen die Wirkung von DHEA auf die Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen (VSMC) beim Menschen in Gegenwart bzw. Abwesenheit des Östrogenrezeptor-(ER)-Antagonisten ICI 182,780 und des Androgenrezeptor-(AR)-Antagonisten Flutamid und verglichen diese mit der Wirkung von 17-beta-Östradiol, Androstendion und T. Wir bestimmten außerdem die Affinität von DHEA in Bezug auf Östrogenrezeptoren und Androgenrezeptoren in den glatten Gefäßmuskelzellen und seine spezifische Bindung in intakten Zellen. Um einen möglichen DHEA-Wirkungsmechanismus in diesen Zellen zu erforschen, führten wir eine Messung der Phosphorylierung von ERK-1, der c-jun N-terminalen Proteinkinase und p38 (drei Mitglieder der Familie der mitogenaktivierten Proteinkinasen – MAPK) durch. Sowohl DHEA als auch 17-beta-Östradiol wirkten stark inhibitorisch auf die PDGF-BB-induzierte Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen, während Androstendion und T die Proliferation steigerten. Obwohl die E2-induzierte Hemmung der Wirkung des Blutplättchen-Wachstumsfaktors PDGF durch ICI 182,780 bzw. die T-induzierte Stimulierung durch Flutamid aufgehoben wurde, beeinflusste keiner der beiden Rezeptorantagonisten die inhibitorische Wirkung von DHEA. Die Anwesenheit von Östrogen- und Androgenrezeptoren wurde anhand von Bindungsstudien bestätigt. DHEA zeigte eine nur minimale Affinität zu jedem der beiden Rezeptoren, wies jedoch eine spezifische Bindung und ausgeprägte Affinität zu putativen Rezeptoren intakter Zellen auf. Nach vierstündiger Inkubation mit DHEA (1–100 nM), war die ERK1-Phosphorylierung in Abhängigkeit der Dosis deutlich herabgesetzt, während die Aktivität der c-jun N-terminalen Proteinkinase bzw. der p38-Kinase weder durch PDGF-BB noch durch DHEA verändert wurde. DHEA hemmt die Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen beim Menschen über einen weder von Androgenrezeptoren noch von Östrogenrezeptoren abhängigen Mechanismus. Möglicherweise erfolgt die Hemmung über einen DHEA-spezifischen Rezeptor, bei dem ERK1-Signalwege eine Rolle spielen.

Literaturhinweis

J Clin Endocrinol Metab, Januar 2002; 87(1):176-81 (ISSN: 0021-972X)

Williams MR; Ling S; Dawood T; Hashimura K; Dai A; Li H; Liu JP; Funder JW; Sudhir K; Komesaroff PA

Baker Medical Research Institute and Alfred Hospital, Melbourne, Victoria 3181, Australien.

Auswirkungen der DHEA-Langzeittherapie auf den Glukosestoffwechsel und die Wasserstoffperoxid- und Thioredoxin-Konzentration im Skelettmuskel von diabetischen Ratten

Literaturhinweis

J Steroid Biochem Mol Biol, Mai 2010; 120(1):38-44 (ISSN: 1879-1220)

Jahn MP; Jacob MH; Gomes LF; Duarte R; Araujo AS; Bello-Klein A; Ribeiro MF; Kucharski LC

Laboratório de Metabolismo e Endocrinologia Comparada, Departamento de Fisiologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Av. Sarmiento Leite, 500, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, CEP 91005-0-170, Brasilien.

matheusjahn@hotmail.com

Dehydroepiandrosteron (DHEA) ist ein endogenes Steroidhormon, das an einer Reihe von biologischen Prozessen beteiligt ist. In dieser Studie wurden die Auswirkungen von DHEA auf den Glukosestoffwechsel und die Wasserstoffperoxid- bzw. Thioredoxin-Konzentration im Skelettmuskel von diabetischen und gesunden Ratten (Kontrollgruppe) untersucht.

Sowohl die Kontrollgruppe als auch die diabetischen Ratten erhielten über einen längeren Zeitraum in Öl verdünntes DHEA (10mg/kg). Es wurden die DHEA- und Glukosekonzentration im Plasma, die Glukoseaufnahme und -oxidation bzw. die Konzentration von Wasserstoffperoxid, GLUT4, Akt und Thioredoxin (Trx) im Muskelgewebe gemessen.

Die Ergebnisse zeigten, dass es bei den diabetischen Ratten zu einer Abnahme der Glukosekonzentration im Blut kam, was möglicherweise mit einer Zunahme der Glukoseoxidation durch den Muskel bzw. der Glukoseaufnahme durch einige Gewebe in Verbindung steht. Trotz einer erhöhten GLUT4-Expression bei den mit DHEA behandelten Ratten war die Glukoseaufnahme nur bei den Ratten der Kontrollgruppe erhöht, was zeigte, dass der Glukosetransporter bei den diabetischen Ratten möglicherweise zwar vorhanden, aber nicht funktionsfähig ist.

Die aufgrund der Diabetes geringe Trx-Expression wurde durch Gabe von DHEA noch stärker vermindert. Die Senkung der Glukosekonzentration im Blut kann zwar vorteilhaft sein, durch die Abnahme von Akt und Trx wird jedoch möglicherweise die Entstehung eines Redox-Ungleichgewichts begünstigt. Aus diesem Grund sind zur Bestimmung der Auswirkungen einer DHEA-Behandlung bei diabetischen Ratten weitere Studien notwendig.

Veränderung der DHEA- und Kortisolkonzentration im Speichel nach Kortikosteroid-Kurzzeittherapie

Hintergrund

Nachdem die Hormonwerte in Serum und Speichel im Ruhezustand erwiesenermaßen stark korrelieren, bietet der Speichel eine bequeme, nicht invasive Möglichkeit der Bestimmung der Dehydroepiandrosteron (DHEA)- und Kortisolkonzentration. Unseres Wissens wurde allerdings die Reaktivierung der Hypophysen-Nebennierenfunktion nach kurzzeitiger Suppression durch Kortikosteroide im Speichel bislang nicht untersucht. Ziel dieser Studie war es daher zu untersuchen, wie die Konzentration der Steroidhormone im Speichel durch eine Kortikosteroid-Kurzzeittherapie beeinflusst wird.

Materialien Und Methodik

11 gesunden Frauen mit Erholungskompetenz wurde eine Woche lang eine therapeutische Dosis Prednison (50mg täglich) oral verabreicht. Vor, während (1.-7. Tag) und nach (8.-16. Tag) der oralen Verabreichung wurde die DHEA- und Kortisolkonzentration im Speichel untersucht.

Ergebnisse

Unmittelbar nach Beginn der Prednison-Behandlung sanken die DHEA- und Kortisol-Durchschnittswerte im Speichel ($p < 0,05$). Drei Tage nach Ende der Prednison-Behandlung hatten sich die DHEA- und Kortisolwerte im Speichel erholt und waren wieder auf dem Niveau vor Behandlungsbeginn.

Schlussfolgerungen

Diese Ergebnisse sind im Einklang mit früheren Untersuchungen anhand von Blutproben und deuten darauf hin, dass die nicht invasive Entnahme von Speichelproben eine praktische Möglichkeit zur kontinuierlichen Beurteilung der Hypophysen-Nebennierenfunktion während und nach einer Kortikosteroid-Kurzzeittherapie bieten kann.

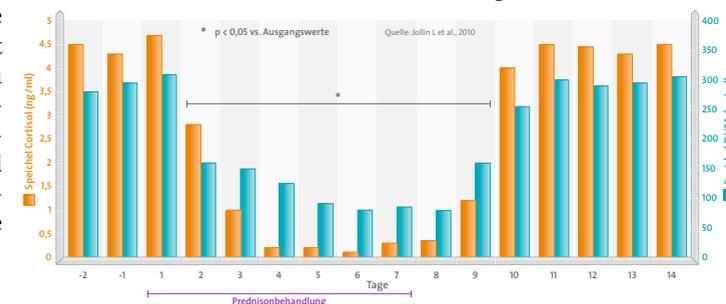
Literaturhinweis

Eur J Clin Invest, Februar 2010; 40(2):183-6 (ISSN: 1365-2362)

Jollin L; Thomasson R; Le Panse B; Baillot A; Vibarel-Rebot N; Lecoq AM; Amiot V; De Ceaurriz J; Collomp K

EA 4248 Universite d'Orleans, Orleans, Frankreich.

Cortisol und DHEA Speichelwerte vor, während und nach einer Prednisonbehandlung von 11 gesunden Probanden.



Ist der DHEAS/Kortisol-Quotient ein möglicher Filter für nicht operierbare Fälle von Obstipation?

Literaturhinweis

World J Gastroenterol 2010 Feb 14;16(6):659-62 (ISSN: 1007-9327)

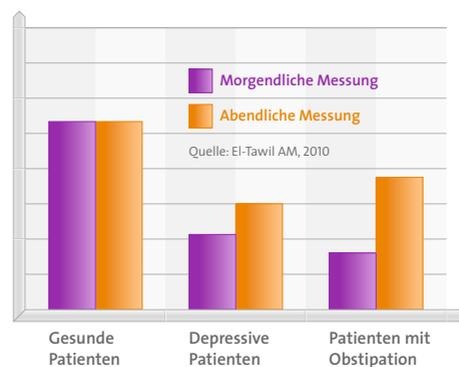
El-Tawil AM

Obstipation ist eine signifikante Manifestation einer Reihe psychologischer Störungen. In Veröffentlichungen wird der Einsatz von Fragebögen zur Selbstbeurteilung (Self-Assessment Questionnaires) empfohlen, um Patienten, bei denen die Obstipation psychologisch bedingt ist, von Patienten, bei denen sie nicht psychologisch bedingt ist, zu unterscheiden, bevor man operiert.

Berichte zu größeren statistischen Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass Ärzte für Allgemeinmedizin, die Fragebögen zur Selbstbeurteilung einsetzten, bei 70% der depressiven Patienten nicht die entsprechende Diagnose stellten. Bei jungen Frauen mit Obstipation wurden während der Follikelreifungsphase des Menstruationszyklus verglichen mit der entsprechenden Kontrollgruppe geringere Konzentrationen von Progesteron, 17-Hydroxyprogesteron, Kortisol, Testosteron, Androstendion, und Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) im Blutkreislauf vorgefunden. Während der Luteal-Phase des Zyklus wurden

in der Gruppe der an Obstipation leidenden Probandinnen geringere Mengen an Östriol, Kortisol und Testosteron festgestellt.

Auch im Blutkreislauf depressiver Patienten fanden sich niedrigere Konzentrationen an DHEAS als bei gesunden Vergleichspersonen der



Kontrollgruppe. Der DHEAS/Kortisol-Quotient war in Serum- und Speichelproben, die bei depressiven Patienten am Morgen abgenommen wurden, geringer als in Proben, die zu anderen Tageszeiten genommen wurden. Der Gedanke, eine klinische Depression (Major Depression) bei Patienten mit Obstipation durch die Messung des DHEAS/Kortisol-Quotienten in Speichel und Serum zu erkennen, erscheint plausibel; diese Möglichkeit muss aber erst in entsprechend angelegten Studien bestätigt werden.

Dehydroepiandrosteron hemmt die Proliferation und induziert den Zelltod HPV-positiver und HPV-negativer Zervixkarzinomzellen über einen androgenrezeptor- und östrogenrezeptor-unabhängigen Mechanismus

Dehydroepiandrosteron (DHEA) weist eine Schutzwirkung gegenüber Epitheltumoren auf, allerdings ist über die Wirkungsmechanismen nichts bekannt. Wir untersuchten die Wirkung von DHEA auf Zellproliferation, Zellzyklus und Zelltod anhand von drei Zelllinien aus Tumorzellen des Uterus- und Zervixkarzinoms, unabhängig davon, ob dieses durch eine Infektion mit dem HPV (Human Papilloma Virus) hervorgerufen wurde.

Weiters wurde bestimmt, ob die Wirkung von DHEA über Östrogen- bzw. Androgenrezeptoren vermittelt wird. Die Proliferation von C33A (HPV-negativen), CASKI (HPV16-positiven) und HeLa (HPV18-positiven)-Zellen wurde mit einer Kristallviolett-Färbung und einer 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolbromid-Lösung (MTT) evaluiert. Zur Bestimmung der Phasen des Zellzyklus wurde die Durchflusszytometrie eingesetzt. Der Zelltod wurde mit einem im Handel erhältlichen Testsatz (Karboxyfluorescein-Apoptose-Detektion) zur Bestimmung der Caspase-Aktivierung ermittelt. Zur Bestimmung der DNA-Fragmentierung wurde der TUNEL-Test («terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick-end labeling») angewendet. Flutamid und ICI 182,780 wurden jeweils zur Blockierung der Androgen- bzw. Östrogenrezeptoren verwendet und Letrozol wurde eingesetzt, um die Umwandlung von DHEA in Östradiol zu hemmen.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass DHEA in allen drei Zelllinien die Zellproliferation in Abhängigkeit von der Dosis hemmte. Die IC50-Dosis von DHEA betrug für die C33A-, CASKI- und HeLa-Zellen jeweils 50, 60 und 70 µM. Die antiproliferative Wirkung wurde von Androgen- und Östrogenrezeptorhemmern bzw. von einem Inhibitor, der die Umwandlung von Testosteron zu Östradiol hemmt, nicht aufgehoben. Diese Wirkung war mit einer vermehrten Nekrose HPV-negativer Zellen und einer vermehrten Apoptose HPV-positiver Zellen assoziiert. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass DHEA eine stark inhibitorische Wirkung auf die Proliferation von Zervixkarzinomzellen besitzt. Allerdings wird die Wirkung nicht über Androgen- oder Östrogenrezeptor-Signalwege vermittelt.

DHEA könnte daher als Alternativmethode in der Behandlung des Zervixkarzinoms eingesetzt werden.

Literaturhinweis

FEBS J, Oktober 2009; 276(19):5598-609 (ISSN: 1742-4658)

Giron RA; Montano LF; Escobar ML; Lopez-Marure R

Departamento de Biología Celular, Instituto Nacional de Cardiología, Ignacio Chavez, Mexico DF (Mexico City), Mexiko.

Stromazellen der menschlichen Prostata stimulieren die Zunahme der PSA-Produktion in Prostatakarzinom-Epithelzellen, die mit DHEA behandelt wurden

Literaturhinweis

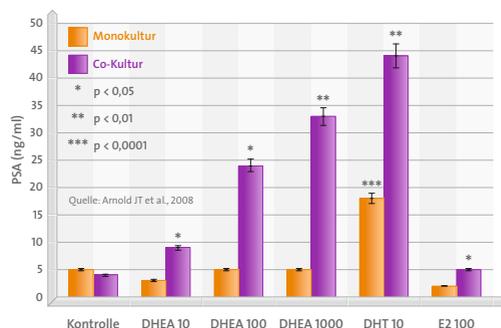
J Steroid Biochem Mol Biol, September 2008; 111(3-5):240-6 (ISSN: 0960-0760)

Arnold JT; Gray NE; Jacobowitz K; Viswanathan L; Cheung PW; McFann KK; Le H; Blackman MR

Endocrine Section, Laboratory of Clinical Investigation, Division of Intramural Research, National Center for Complementary and Alternative Medicine, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892, USA.

jarnold@mail.nih.gov

PSA Produktion von LAPC-4 Zellen (Monokultur) sowie LAPC-4/6S Zellen (Co-Kultur) bei gleichzeitiger Gabe von DHEA (10–1000 nM), DHT (10 nM) und E2 (100 nM).



Dieses Co-Kultivierungsmodell bietet einen Forschungsansatz, der detaillierte Daten zu den endokrinen, intrakrinen und parakrinen Signalwegen zwischen Stromazellen und Epithelzellen, welche die Gewebemöiostase innerhalb der Prostata regulieren, liefert und die Rolle der Mikroumgebung des Tumors bei Tumorprogression beleuchtet.

Dehydroepiandrosteron (DHEA) wird häufig als Nahrungsergänzungsmittel verwendet und kann sich bei Metabolisierung zu Androgenen und/oder Östrogenen auf die Pathophysiologie der Prostata auswirken.

Humane Prostatakrebszellen der LAPC-4-Zelllinie, die über einen Wildtyp-Androgenrezeptor (AR) verfügen, wurden mit DHEA, Dihydrotestosteron (DHT), T oder R1881, und E2 behandelt und in Bezug auf das prostata-spezifische Antigen (PSA) und dessen Genexpression untersucht. In den LAPC-4-Monokulturen induzierten DHEA und E2 im Vergleich zu Zellen, die mit Androgenen behandelt wurden, eine nur geringfügige bzw. keine Zunahme des PSA-Proteins oder der mRNA-Expression. Wurden den Kulturen in Co-Kultur prostatakarzinomassoziierte (6S) Stromazellen hinzugefügt, dann stimulierte DHEA die Sekretion von PSA-Protein in den LAPC-4-Zellen so weit, dass annähernd Werte wie bei einer DHT-Induktion erreicht wurden.

Außerdem induzierte DHEA in den LAPC-4-Co-Kulturen 15mal mehr PSA-mRNA als in den Monokulturen. Die Proliferation der LAPC-4-Zellen war bei Co-Kultivierung mit 6S-Stromazellen unabhängig von einer Hormonbehandlung um das 2–3fache erhöht. Die mit DHEA behandelten 6S-Stromazellen zeigten einen dosis- und zeitabhängigen Anstieg der T-Sekretion, was auf eine Metabolisierung von DHEA zu T in den Stromazellen hinweist.

Bei Co-Kultivierung mit nicht von Krebs befallenem Stromagewebe wurde die PSA-Produktion in den LAPC-4-Zellen nicht induziert, was auf eine differenzierte Modulation der Wirkung von DHEA bei krebsassoziierten Stromazellen der Prostata schließen lässt.

Dehydroepiandrosteron als vorbeugende Maßnahme gegen Diabetes, Leberschäden und Kolonkarzinom

Die Konzentration von Dehydroepiandrosteron (DHEA) und seinem Sulfatester (DHEA-S) im Blut erreicht in der 2. Lebensdekade ihren Höchstwert und nimmt anschließend mit zunehmendem Alter ab. Die physiologische Bedeutung von DHEA wurde erst klar, als anhand von jüngsten Forschungsberichten gezeigt werden konnte, dass DHEA eine vorbeugende Wirkung gegen Diabetes, bösartige Tumoren, Entzündungen, Osteoporose und Kollagen-Gefäßserkrankungen hat.

Wir bringen hier eine Zusammenfassung unserer Ergebnisse in Bezug auf Diabetes, Hepatitis und das Kolonkarzinom. 1982 wurde von Coleman et al. [Diabetes 31 (1982) 830] berichtet, dass DHEA zu einer Senkung überhöhter Blutzuckerwerte (Hyperglykämie) bei diabetischen db/db-Mäusen führt, die insulinresistent werden. Wir führten eine Messung der für die Glukogenese zuständigen Leberenzyme durch, um so mehr über den mechanischen Wirkungsmechanismus von DHEA zu erfahren. Die Aktivität und Genexpression der glukoneogenetischen Enzyme in der Leber – wie z.B. der Glukose-6-Phosphatase (G6Pase) – waren bei den db/db-Mäusen trotz Hyperinsulinämie im Vergleich zur Kontrollgruppe der db/+m-Mäuse erhöht. DHEA führte wie auch Troglitazon bei den db/db-Mäusen zu einer Senkung dieser Werte. Außerdem konnten wir anhand der Glukose-Clamp-Technik in einem weiteren Tierversuch zeigen, dass DHEA eine Besserung der durch Alter oder Fettleibigkeit hervorgerufenen Insulinresistenz bewirkt. Beim Menschen war ein Zusammenhang zwischen der DHEA-Serumkonzentration und der Hyperinsulinämie bei Diabetes zu beobachten.

Es wurde auch gezeigt, dass DHEA bei alten db/db-Mäusen zu einer gesteigerten Insulinausschüttung führt. DHEA erhöht nicht nur die Insulinsensitivität aufgrund seiner Wirkung in Leber und Muskulatur, sondern auch die Insulinsekretion. Was die Wirkung von DHEA auf die von Concanavalin A (ConA) induzierte T-Zell-vermittelte Hepatitis betrifft, so reduzierte DHEA durch seine inhibitorische Wirkung auf mehrere Entzündungsmediatoren und die Apoptose das Ausmaß der Leberschädigung. Was die Wirkung von DHEA auf die Krebsentstehung betrifft, so wäre DHEA ein potentielles Mittel zur Chemoprävention des Kolonkarzinoms, da es die Anzahl der Azoxymethan-(AOM)-induzierten aberranten Krypten (ACF) reduziert, die möglicherweise für die Entstehung eines Adenoms bzw. eines Tumors im Mausmodell

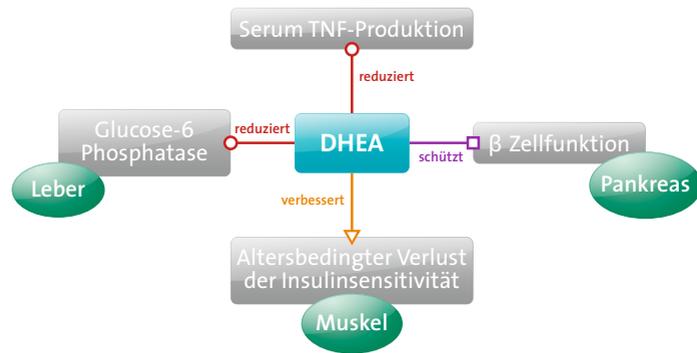
Literaturhinweis

J Steroid Biochem Mol Biol, Juni 2003; 85(2-5):469-72 (ISSN: 0960-0760)

Aoki K; Nakajima A; Mukasa K; Osawa E; Mori Y; Sekihara H

Third Department of Internal Medicine, Yokohama City University School of Medicine, 3-9 Fuku-ura, Kanazawa-ku, Yokohama 236-0004, Japan.

caa90130@popo6.odn.ne.jp



verantwortlich sind. Da DHEA in Experimentalstudien viele positive Wirkungen zeigt, sollten wir in Zukunft eine DHEA-Verabreichung in Erwägung ziehen. Gemeinsamkeiten dieser DHEA-Wirkungsmechanismen sollten im Rahmen von weiterführenden Studien genauer untersucht werden.

Dehydroepiandrosteron-(DHEA)-Substitution reduziert bei Patienten mit Hypophyseninsuffizienz, die mit Wachstumshormon (GH) behandelt werden, den Dosisbedarf an GH

Literaturhinweis

Clin Endocrinol (Oxf), November 2006; 65(5):673-80 (ISSN: 0300-0664)

Brooke AM; Kalingag LA; Miraki-Moud F; Camacho-Hubner C; Maher KT; Walker DM; Hinson JP; Monson JP

Centre for Clinical Endocrinology, William Harvey Research Institute, St.Bartholomew's Hospital, QMUL, London, UK.

Zielsetzung

Der Dosisbedarf an Wachstumshormon (GH) ist bei Patienten mit Hypophyseninsuffizienz, bei denen ACTH reichlich vorhanden ist, niedriger als bei Patienten mit ACTH-Mangel. Dies lässt darauf schließen, dass Nebennierenandrogene bei einer vorgegebenen GH-Dosis die Bildung von IGF-I steigern können. Ziel dieser Studie war die Bestimmung der Wirkung von Dehydroepiandrosteron (DHEA) auf den Dosisbedarf an Wachstumshormon (GH) bei erwachsenen Patienten mit Hypophyseninsuffizienz.

Studiendesign

Im Rahmen einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie wurde einer Gruppe von Patienten mit Hypophyseninsuffizienz, die sich einer Standardersatztherapie mit Wachstumshormonen unterzogen, in den ersten 6 Monaten zusätzlich eine 50mg-Dosis DHEA verabreicht. Anschließend folgte eine offene Studie mit 6-monatiger DHEA-Ersatztherapie und zuletzt eine 2-monatige Washout-Phase nach Absetzen der DHEA-Therapie. Die GH-Dosis wurde angepasst, um die IGF-I-Serumkonzentration konstant zu halten.

Patienten

Dreißig weibliche und 21 männliche Patienten mit Hypophyseninsuffizienz nahmen an der Studie teil. Nach Ausscheiden einiger Patienten wurde das Datenmaterial von 26 Frauen und 18 Männern analysiert.

Messungen

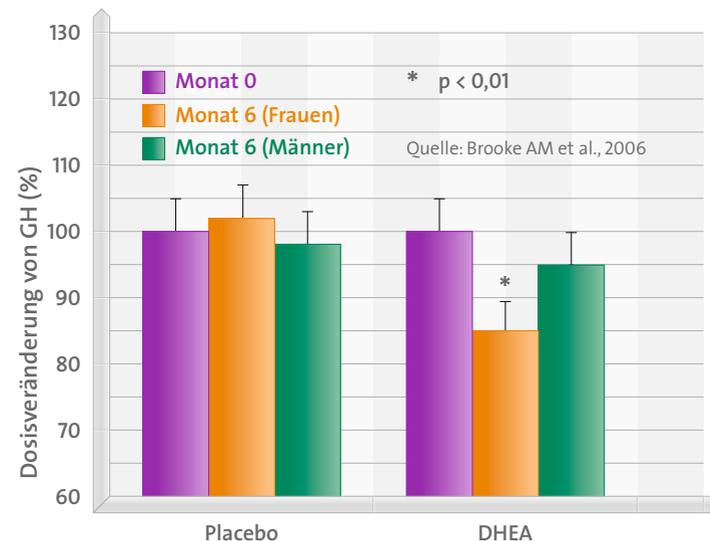
Die primäre Ergebniszielsetzung war die zur Erhaltung einer konstanten IGF-I-Serumkonzentration erforderliche Dosis an Wachstumshormon (GH). Sekundäre Ergebnisparameter waren Lipoproteinprofil, Insulin, Insulinsensitivität, IGFBP-3, Taille-Hüfte-Verhältnis (THV) und Knochenumbauindex.

Ergebnisse

In der Patientinnengruppe führte die DHEA-Substitution zu einer Senkung der zur Aufrechterhaltung einer konstanten IGF-I-Serumkonzentration ($p < 0,05$, 95% CI: 1,8, 32,7) erforderlichen GH-Dosis um $14,6 \pm 20\%$. Der Wert blieb 12 Monate lang auf gleichem Niveau, zwei Monate nach Beendigung der DHEA-Therapie kam es zu einem deutlichen Abfall der IGF-I-Serumkonzentration. Bei den männlichen Patienten wurden keine Veränderungen beobachtet.

Schlussfolgerungen

Der Dosisbedarf an Wachstumshormon kann bei Patientinnen mit Hypophyseninsuffizienz durch DHEA-Substitution sinken.



Prozentuelle Dosisreduzierung der täglichen GH-Dosis bei hypophyseninsuffizienten Patienten unter DHEA oder Placebo Therapie.

Einfluss von Kortisol und DHEA-S auf die Potenzierung der Schreckreaktion während der aversiven Konditionierung beim Menschen

Literaturhinweis

Psychopharmacology (Berl), Juni 2006; 186(3):434-41 (ISSN: 0033-3158)

Grillon C; Pine DS; Baas JM; Lawley M; Ellis V; Charney DS

NIMH/NIH/DHHS, Mood and Anxiety Disorder Program, 15K North Drive, MSC 2670, Bethesda, MD 20892-2670, USA.

Christian.Grillon@nih.gov

Wimpernreflex als Schreckreaktion nach aversiven Konditionierung (2. Versuch)

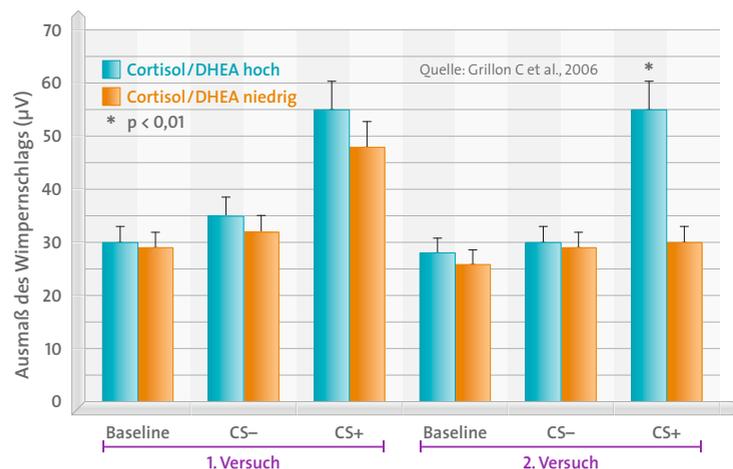
(* p < 0,01 hoher Cortisol/DHEA Quotient vs. niedrigen Cortisol/DHEA Quotient)

Grundprinzip

Die Furchtkonditionierung führt zu einer zuverlässigen Steigerung des Schreckreflexes und der Stresshormone, allerdings ist über eine mögliche Wirkung von Stresshormonen auf die furchtpotenzierte Schreckreaktion (FPS) wenig bekannt. Kortisol und der Sulfatester von Dehydroepiandrosteron (DHEA-S) spielen bei Stress und Angst eine Rolle. Forschungsergebnisse aus präklinischen und klinischen Studien weisen darauf hin, dass ein niedriges Kortisol/DHEA-S-Verhältnis eine Pufferwirkung auf Stress und Angst hat. Es wird deshalb ein Zusammenhang zwischen der furchtpotenzierten Schreckreaktion und der Aktivität von Kortisol und DHEA-S vermutet.

Zielsetzung

Im Rahmen der Studie sollte ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Kortisol/DHEA-S-Verhältnis und der furchtpotenzierten Schreckreaktion untersucht werden.



Methodik

Dreißig gesunde Probanden nahmen an einem Experiment zur differentiellen aversiven Konditionierung teil. Dabei wurde einer von zwei Reizen von einem Schock begleitet (CS+), der andere Reiz erfolgte ohne

Schock (CS-). Die konditionierten Reaktionen wurden anhand des Schreckreflexes beurteilt, der als Schreckreflexpotenzierung bei CS+ gegenüber CS- definiert wurde. Die DHEA-S- und Kortisolkonzentration im Blut wurde anhand von Blutproben bestimmt, die sowohl vor dem Test als auch während der aversiven Konditionierung entnommen wurden. Subjektiver Angstzustand, Erregung und Valenz wurden zu verschiedenen Zeiten während des Experiments beurteilt.

Ergebnisse

Die furchtpotenzierte Schreckreaktion war bei Personen mit einem hohen Kortisol/DHEA-S-Konzentrationsverhältnis stärker ausgeprägt als bei Personen mit einem niedrigen Kortisol/DHEA-S-Konzentrationsverhältnis. Anhand von multiplen Regressionsanalysen konnte gezeigt werden, dass die furchtpotenzierte Schreckreaktion positiv mit Kortisol und negativ mit DHEA-S assoziiert ist. Es fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der DHEA-S- und der Kortisolkonzentration.

Schlussfolgerung

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Kortisol und DHEA-S bei der Furchtkonditionierung eine Rolle spielen.

Ergebnisse der «Vietnam Experience Study» zu Kortisol, DHEAS, Kortisol/DHEAS-Verhältnis und Stoffwechselsyndrom

Zielsetzung

Anhand dieser Analysen sollte der Zusammenhang zwischen Kortisol und DHEAS bzw. dem Kortisol/DHEAS-Verhältnis und dem Stoffwechselsyndrom und seinen Komponenten untersucht werden. Studiendesign: Querschnittsanalysen.

Methodik

Es nahmen 4255 Veteranen der US-Streitkräfte aus der Ära des Vietnamkriegs an der Studie teil. Aus Militärakten bzw. anhand von Telefoninterviews und medizinischen Untersuchungen wurden berufsbezogene, soziodemographische und gesundheitsrelevante Daten ermittelt. Das Stoffwechselsyndrom wurde anhand der folgenden Parameter festgestellt: Body Mass Index (BMI), Nüchtern-Blutzucker oder diagnostizierte Diabeteserkrankung, Blutdruck oder diagnostizierte Hypertonie,

Literaturhinweis

Eur J Endocrinol, Mai 2010; 162(5):919-23 (ISSN: 1479-683X)

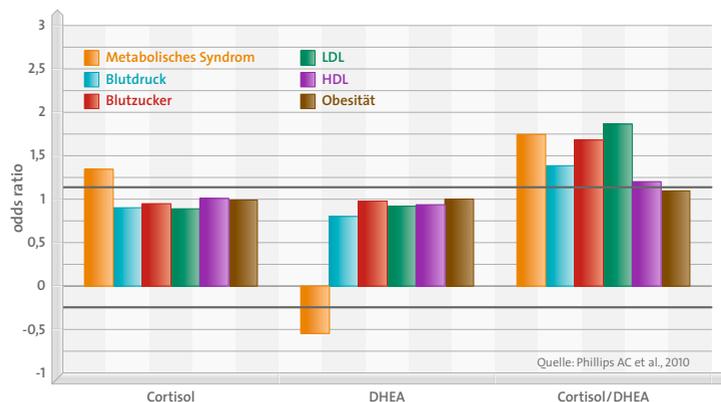
Phillips AC; Carroll D; Gale CR; Lord JM; Arlt W; Batty GD

School of Sport and Exercise Sciences, University of Birmingham, Birmingham, UK.

a.c.phillips@bham.ac.uk

Zusammenhänge von hohen Cortisol Serumwerten, niedrigen DHEA Serumwerten und hohem Cortisol/DHEA Quotienten mit dem metabolischen Syndrom und anderen Parametern.

Werte über/unter den Linien sind statistisch signifikant.



Cholesterinwert (HDL) und Triglyzeridwert. Der aktuelle Cortisol- und DHEAS-Nüchternwert am Morgen wurde bestimmt. Zielparameter waren das Stoffwechselsyndrom und seine Komponenten. Als Analyseverfahren wurde die logistische Regression gewählt, wobei zunächst eine Anpassung in Bezug auf das Alter und anschließend zusätzlich eine Anpassung nach möglichen Störvariablen erfolgte.

Ergebnisse

Es konnte ein Zusammenhang zwischen dem Stoffwechselsyndrom und Cortisol (allerdings nicht in der vollständig angepassten Analyse) bzw. DHEAS nachgewiesen werden. Während ein hoher Cortisolwert mit einem erhöhten Risiko der Stoffwechselsyndrom-Erkrankung assoziiert war, schien ein hoher DHEAS-Wert eine protektive Wirkung zu haben. Der bei weitem engste Zusammenhang war zwischen dem Stoffwechselsyndrom und dem Cortisol/DHEAS-Verhältnis festzustellen. Je höher das Verhältnis, umso größer war auch das Risiko einer Stoffwechselsyndrom-Erkrankung. Ein enger Bezug war auch zwischen dem Cortisol/DHEAS-Verhältnis und vier der fünf Komponenten des Stoffwechselsyndroms zu beobachten.

Schlussfolgerungen

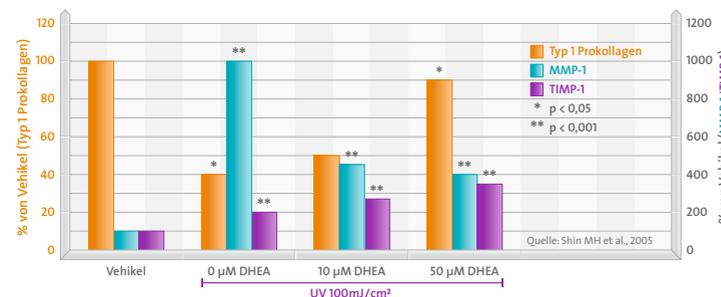
Es besteht ein positiver Zusammenhang zwischen dem Cortisol/DHEAS-Verhältnis und dem Stoffwechselsyndrom. Zum besseren Verständnis der Richtung der Kausalität sind prospektive Analysen erforderlich. Die Ergebnisse dieser Studie legen jedoch nahe, dass das Cortisol/DHEAS-Verhältnis sowohl im vorliegenden Zusammenhang als auch im Hinblick auf andere gesundheitsrelevante Bereiche genauer untersucht werden sollte.

Modulation des Kollagenstoffwechsels durch topische Anwendung von Dehydroepiandrosteron auf menschlicher Haut

Dehydroepiandrosteron (DHEA) und sein Sulfatkonjugat (DHEA-S) sind die beim Menschen mengenmäßig am meisten produzierten Steroidhormone der Nebenniere, deren Produktion mit zunehmendem Alter abnimmt. DHEA steht möglicherweise mit dem Prozess der Hautalterung durch Regulierung und Abbau der extrazellulären Matrixproteine in Verbindung.

In dieser Studie wird nachgewiesen, dass DHEA die Prokollagensynthese erhöhen und den Kollagenabbau hemmen kann, indem es die Matrixmetallproteinase-(MMP)-1-Synthese reduziert und die Produktion des Gewebehemmers der Matrixmetallproteinase (TIMP-1) in Hautfibroblastenkulturen steigert. Es zeigte sich, dass DHEA die UV-induzierte MMP-1-Produktion und die UV-induzierte Abnahme der Prokollagensynthese hemmt. Dies ist vermutlich auf die Hemmung der Aktivität des UV-induzierten Aktivatorproteins AP-1 zurückzuführen. DHEA (5%) wurde einer Trägermischung aus Äthanol und Olivenöl (1:2) beigemischt und über einen Zeitraum von 4 Wochen 12mal lokal auf die Gesichtshaut freiwilliger Probanden aufgetragen. Dabei kam es sowohl in gealterter als auch junger Haut zu einer vermehrten Expression von Prokollagen-alpha1 (I)-mRNA und -Protein.

Andererseits wurde durch die lokale Anwendung von DHEA die Basalexpression von MMP-1-mRNA und -Protein deutlich herabgesetzt, die Expression des TIMP-1-Proteins in älterer Haut jedoch erhöht. Weiters zeigte sich, dass DHEA die mRNA-Expression der Wachstumsfaktoren TGF-beta 1 und CTGF in Fibroblastenkulturen und gealterter Haut induziert, was bei der DHEA-induzierten Veränderung der Expression von Prokollagen und MMP-1 eine Rolle spielen dürfte. Anhand dieser Ergebnisse sehen wir hier die Möglichkeit, DHEA als Anti-Aging-Produkt für die Haut zu verwenden.



Literaturhinweis

J Invest Dermatol, Februar 2005; 124(2):315-23 (ISSN: 0022-202X)

Shin MH; Rhie GE; Park CH; Kim KH; Cho KH; Eun HC; Chung JH

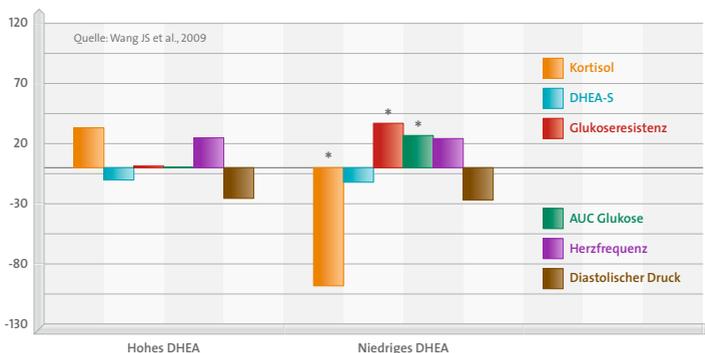
Department of Dermatology, Seoul National University College of Medicine and Laboratory of Cutaneous Aging Research, Clinical Research Institute, Seoul National University Hospital, 28 Yungong-dong, Chongno-Gu, Seoul 110-744, Korea.

Prozentuelle Veränderungen gegenüber unbehandelten Zellen (Vehikel) hinsichtlich der Produktion von Prokollagen Typ-1, MMP-1 und TIMP-1 unter UV-Bestrahlung und gleichzeitiger Gabe von DHEA (0-50 µM).

Zusammenhang zwischen Dehydroepiandrosteronsulfat und den physiologischen Reaktionen bei Warmwasserbehandlung

Das Steroidhormon Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEA-S) wird beim Menschen mit Langlebigkeit und einer besseren Bewältigung externer Stressfaktoren in Verbindung gebracht. Im Rahmen dieser Studie an 16 männlichen Probanden sollte die akute Wirkung eines 30-minütigen Wärmebads in 41°C warmem Thermalwasser auf die Insulinresistenz im Verhältnis zur DHEA-S-Konzentration untersucht werden.

Um die Bedeutung des DHEA-S-Werts bei der Bewältigung von Hitzestress zu erforschen, wurden alle Probanden entsprechend ihrer DHEA-S-Werte zu Studienbeginn (Baseline) in zwei gleich große Gruppen (untere und obere Hälfte) eingeteilt. In beiden Gruppen wurden vor und nach der Warmwasserbehandlung die Glukosekonzentration, die Insulinkonzentration, der Blutdruck und die Stresshormonwerte (Wachstumshormon, Testosteron und Kortisol) untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass sich während der Warmwasserbehandlung die Herzfrequenz deutlich erhöhte und der diastolische Blutdruck sank. Gleichzeitig kam es zu einem Abfall der DHEA-S-Konzentration. Der HOMA-IR-Wert (Standardindex der Insulinresistenz) und der GAUC-Wert (AUC Glukose) waren beim oralen Glukosetoleranztest nach der Warmwasserbehandlung nur in der Gruppe mit niedrigem DHEA-S-Wert deutlich erhöht. Ebenso hatte das Wärmebad in der Gruppe mit niedrigem bzw. hohem DHEA-S-Wert jeweils eine gegenteilige Wirkung auf die Veränderung der Kortisolkonzentration (+95 % vs. -33 %, $p < 0,05$). Zusammenfassend ist zu sagen, dass das Wärmebad nur in der Personengruppe mit niedrigem DHEA-S eine Insulinresistenz induzierte. Diese Reaktion kann mit einer Stressreaktion, wie z.B. einem erhöhten Kortisolspiegel, verbunden sein.



Prozentuale Veränderungen verschiedener Vitalparameter nach einer Wärmebehandlung bei Probanden mit hohem bzw. niedrigem DHEA-Ausgangswerten.

* signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen

Steroids, November 2009; 74(12):945-9
(ISSN: 1878-5867)

Wang JS; Chen SM; Lee SP; Lee SD; Huang CY; Hsieh CC; Kuo CH

Laboratory of Exercise Biochemistry, TPEC, Taipei, Taiwan.

Doppelblinde, plazebokontrollierte Studie zur Wirkung von DHEA auf das episodische Gedächtnis, den Kortisolspiegel und die Stimmungslage von gesunden jungen Männern

Grundprinzip

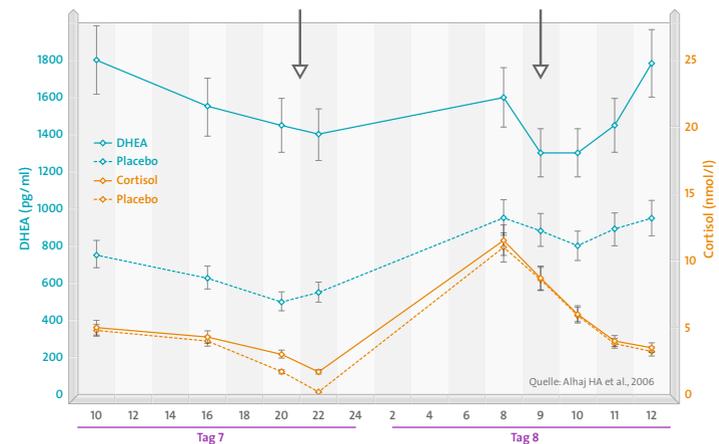
Dehydroepiandrosteron (DHEA) zeigte bei Nagetieren eine positive Wirkung auf die kognitive Leistung. Es gibt allerdings keine schlüssigen Befunde beim Menschen.

Zielsetzung

Ziel dieser Studie war es, mit Hilfe der Methodik der ereigniskorrelierten Potentiale (ERP) die Wirkung von DHEA auf das episodische Gedächtnis und seine neuronalen Korrelate bei gesunden jungen Männern zu untersuchen.

Methodik

Vierundzwanzig gesunden jungen Männern wurde im Rahmen einer doppelblinden, randomisierten Crossover-Studie mit balanciertem Design 7 Tage lang täglich eine 150mg-Dosis DHEA oder ein Plazebo oral verabreicht. Die subjektive Stimmungslage und das Erinnerungsvermögen wurden anhand der visuellen Analogskala (VAS) gemessen. Die Kortisolkonzentration wurde anhand von Speichelproben gemessen. Die ereigniskorrelierten Potentiale (ERP) wurden während des Abrufs in einem episodischen Gedächtnistest aufgezeichnet. Die LORETA-Analyse («low-resolution brain electromagnetic tomography») diente zur Identifizierung von Gehirnregionen, die in die kognitive Verarbeitung eingebunden sind.



Literaturhinweis

Psychopharmacology (Berl), November 2006; 188(4):541-51
(ISSN: 0033-3158)

Alhaj HA; Massey AE; McAllister-Williams RH

Psychobiology Research Group, School of Neurology, Neurobiology and Psychiatry, University of Newcastle upon Tyne, Newcastle upon Tyne, UK.

Tagezeitlicher Verlauf der DHEA- und Cortisol-Serumwerte unter DHEA Gabe (21:00 und 09:00 = Pfeil) im Vergleich zu Placebo.

DHEA vs. Placebo immer signifikant;

Cortisol vs. Placebo nur um 21:00 und 22:00 signifikant.

Ergebnisse

Nach Verabreichung von DHEA kam es zu einer Abnahme der abendlichen Kortisolkonzentration und einer Verbesserung der mittels VAS-Skala gemessenen Stimmungslage und des Erinnerungsvermögen. Die Genauigkeit der Erinnerung im episodischen Gedächtnistest war nach Verabreichung von DHEA deutlich höher. In der LORETA-Analyse zeigte sich eine signifikante Aktivierung im Hippocampus, die mit einem erfolgreichen episodischen Gedächtnisabruf nach Placeboverabreichung assoziiert war. DHEA veränderte die mit dem Gedächtnisabruf verbundenen ERP und führte tendenziell zu einer frühzeitigen differenzierten Aktivierung des anterioren Cingulums (ACC).

Schlussfolgerungen

Die DHEA-Therapie führte zur Verbesserung der Merkfähigkeit und Stimmungsaufhellung und zur Senkung des Kortisol-Talspiegels. Der Wirkungsmechanismus von DHEA scheint über eine neuronale Rekrutierung des steroidsensiblen ACC zu erfolgen, das vermutlich das prähippocampale Gedächtnisareal beteiligt. Diese Ergebnisse sind markant, da sie zum ersten Mal die positive Wirkung von DHEA auf die Gedächtnisleistung bei gesunden jungen Männern zeigen.

	Placebo	DHEA	p-Wert
Stimmung	71,9 ± 16,2	78,9 ± 10,6	p < 0,05
Gedächtnis	71,0 ± 14,2	76,0 ± 14,6	p < 0,05
Libido	74,8 ± 17,3	77,4 ± 16,6	NS
Appetit	71,1 ± 19,5	74,4 ± 16,3	NS
Wachsamkeit	70,9 ± 16,1	69,1 ± 10,8	NS
Well-being	75,7 ± 18,1	77,3 ± 12,7	NS

Untersuchung der ACTH-Sensitivität bei Normalpersonen: Einfluß eines Polymorphismus im ACTH-Rezeptor-Gen

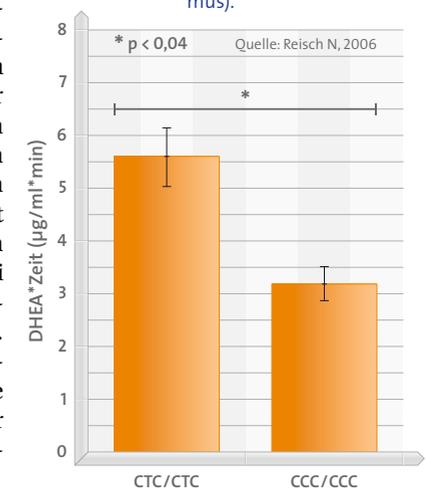
Der ACTH-Rezeptor ist ein funktionell und strukturell wichtiger Rezeptor innerhalb der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse. Seine Expression ist entscheidend für die ACTH-Sensitivität der Nebennierenrinde und damit für die Glukokortikoidsekretion bei akutem und chronischem Stress. Außerdem beeinflusst er die adrenale Androgensynthese.

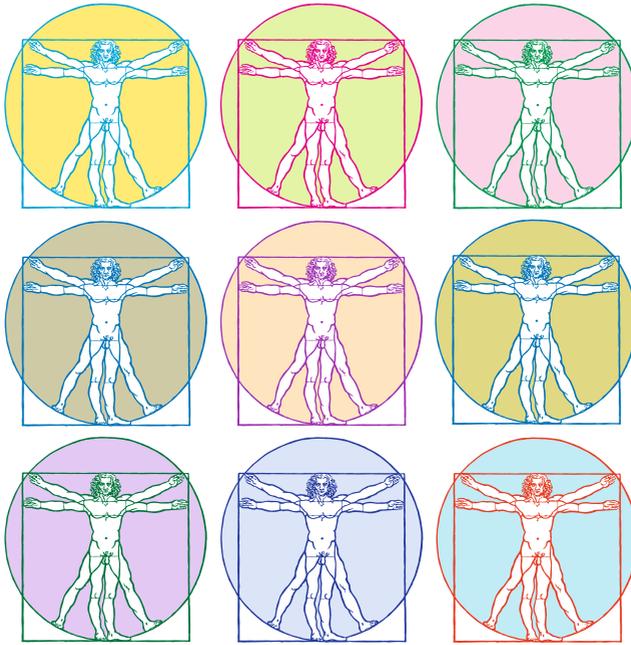
Literaturhinweis

Reisch Nicole, 2006; <http://www.freidok.uni-freiburg.de/volltexte/2419/>

Vorbefunde unserer Arbeitsgruppe zeigten, dass in der Transkriptionsinitiationssequenz des ACTH-Rezeptor-Gens an Position -2 bp ein Wechsel zu PyCCCCAPyTCTG (Konsensussequenz PyCCTCAPYTCTG) vorliegt. Bei Transfektionsexperimenten mittels Luciferase-Assays sah man, dass dieser Polymorphismus eine verminderte basale und Forskolin-induzierte Promotoraktivität zur Folge hat. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die statistische Verteilung des Polymorphismus bei 1266 gesunden Männern zwischen 20 und 35 Jahren untersucht. Sie betrug 80,2% für den Genotyp CTC/CTC, 19,0% für CTC/CCC und 0,8% für CCC/CCC. Um die funktionelle Bedeutung des Polymorphismus weiter zu charakterisieren, wurden ACTH- und CRH-Stimulationstests mit 8 CTC/CTC-, 7 CTC/CCC-, und 6 CCC/CCC-Genträgern durchgeführt. In einem sechsständigen ACTH-Stimulationstest mit kontinuierlicher, stündlich gesteigerter ACTH-Infusion (120-3840 ng/m² Körperoberfläche/h) hatten CCC-Genträger eine signifikant niedrigere Cortisolantwort. In Einklang hiermit zeigte sich im CRH-Test bei CCC/CCC-Genträgern ein höherer ACTH/Cortisol-Quotient im Sinne einer verminderten adrenalen Sensitivität auch auf endogenes ACTH. Die basalen Serumcortisolwerte sowie die Glukokortikoidmetabolite im Urin waren jedoch nicht verändert. Die Daten dieser Arbeit legen daher nahe, dass unter Ruhebedingungen der Einfluss des Polymorphismus auf die Expression des ACTH-Rezeptors kompensiert werden kann, in chronischen Stresssituationen aber zum Tragen kommt und klinische Relevanz insbesondere bei schweren chronischen Stresssituationen wie Sepsis, aber auch bei Krankheitsbildern, die mit chronischem milden Hypo- oder Hypercortisolismus einhergehen, haben könnte. Analog der erniedrigten Cortisolantwort im ACTH-Stimulationstest zeigte sich bei CCC/CCC-Genträgern eine verminderte DHEA-Synthese. Dies könnte ein Grund für die bekannte, allerdings bisher ungeklärte, breite Variabilität adrenaler Androgene sein.

Zeitintegrierte DHEA-Antwort (60–340 min) nach einem ACTH-Stimulationstest bei Probanden mit ACTH-Rezeptor-Genotyp CTC/CTC (Wildtyp) und ACTH-Rezeptor-Genotyp CCC/CCC (Polimorphismus).





VitaBasix[®]

Stop Aging. Start Living!

LHP Inc., P.O. Box 4237
NL-6202 WB Maastricht

Tel.: 00800-1570 1570
Fax: 00800-1570 1590

oder 0031-43-7999 317
oder 0031-43-7999 335

www.vitabasix.com
info@vitabasix.com