



Stosowanie DHEA u mężczyzn z koronarograficznie potwierdzoną chorobą wieńcową: wpływ na stężenia inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1), tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA) oraz fibrynogenu

Dehydroepiandrosterone therapy in men with angiographically verified coronary heart disease: the effects on plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), tissue plasminogen activator (tPA) and fibrinogen plasma concentrations

Michał Rabijewski, Wojciech Zgliczyński

Klinika Endokrynologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Streszczenie

Wstęp: Celem pracy była ocena wpływu stosowania dehydroepiandrosteronu (DHEA, *dehydroepiandrosterone*) na stężenia fibrynogenu, tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA, *tissue plasminogen activator*) i inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor 1*) u mężczyzn z obniżonymi stężeniami siarczanu DHEA (DHEA-S, *dehydroepiandrosterone sulphate*) i koronarograficznie potwierdzoną chorobą wieńcową.

Materiał i metody: Materiał kliniczny obejmował 30 mężczyzn w wieku 41–60 lat (śr. wieku $52 \pm 0,9$ lat) z obniżonymi stężeniami DHEA-S poniżej 2000 mg/l, których zakwalifikowano losowo do randomizowanego badania kontrolowanego placebo. Badanie trwało 80 dni, przez 40 dni pacjenci przyjmowali 150 mg DHEA dziennie lub placebo, a następnie po 30 dniach odstawienia DHEA (*wash-out*) grupy zostały zamienione (*cross-over*). Krew do oznaczeń pobierano na czczo w godzinach porannych i oceniano stężenia hormonów (DHEA-S, testosteronu, luteinizującego [LH, *luteinizing hormone*] folikulotropowego [FSH, *follicle-stimulating hormone*] i estradiolu) oraz parametry krzepnięcia: stężenia fibrynogenu, tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA) i inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1).

Wyniki: W wyniku stosowania DHEA stwierdzono 4,5-krotne zwiększenie stężenia DHEA-S w surowicy. W grupie leczonej DHEA wykazano również wzrost stężenia estradiolu ze średnio $22,1 \pm 0,7$ pg/ml do średnio $26,4 \pm 1,6$ pg/ml ($p < 0,05$). Stężenia testosteronu nie zmieniły się istotnie. Średnie stężenie fibrynogenu zmniejszyło się istotnie statystycznie w grupie leczonej DHEA ze średnio $4,5 \pm 0,3$ g/l do średnio $3,83 \pm 0,2$ g/l ($p < 0,05$ vs. placebo). Stężenia tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA) oraz inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1) nie uległy istotnym statystycznie zmianom w trakcie leczenia w porównaniu z grupą placebo i wynosiły odpowiednio: $8,37 \pm 0,4$ ng/ml vs. $8,93 \pm 0,5$ ng/ml oraz $82,3 \pm 6,3$ ng/ml vs. $92,7 \pm 9,1$ ng/ml (średnia \pm SEM; NS vs. placebo). Pacjenci dobrze tolerowali leczenie, nie obserwowano działań niepożądanych.

Wnioski: Stosowanie 150 mg DHEA dziennie przez 40 dni u mężczyzn ze stężeniami DHEA-S mniejszymi niż 2000 ng/ml oraz z koronarograficznie potwierdzoną chorobą wieńcową spowodowało istotne obniżenie się stężenia fibrynogenu oraz wzrost stężenia estradiolu. Nie wpływało natomiast istotnie na stężenie tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA) i inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1).

(*Endokrynol Pol* 2007; 58 (3): 213–219)

Słowa kluczowe: leczenie DHEA, mężczyźni, fibrynogen, inhibitor aktywatora plazminogenu (PAI-1), tkankowy aktywator plazminogenu (tPA), choroba wieńcowa



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

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

Abstract

Introduction: The aim of this study was to analyze the influence of DHEA therapy on fibrinogen, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and tissue plasminogen activator (tPA) plasma concentrations in men with decreased serum DHEA-S levels and angiographically verified coronary heart disease (CHD).

Material and methods: The study included thirty men aged 41–60 years (mean age 52 ± 0.90 yr) with serum DHEA-S concentration < 2000 mg/l, who were randomized into a double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. Subjects completed the 80 days study of 40 days of 150 mg oral DHEA daily or placebo, and next groups were changed after 30 days of wash-out. Fasting early morning blood samples were obtained at baseline and after each treatment to determine serum hormones levels (testosterone, DHEA-S, LH, FSH and estradiol) and also fibrinogen, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and tissue plasminogen activator (tPA) plasma concentrations.

Results: Administration of DHEA was associated with 4.5-fold increase in DHEA-S levels. Estrogen levels significantly increased after DHEA from 22.1 ± 0.7 pg/ml to 26.4 ± 1.6 pg/l (mean \pm SEM; $p < 0.05$), while testosterone levels did not change. Fibrinogen concentrations significantly decreased in DHEA group from 4.5 ± 0.3 g/l to 3.83 ± 0.2 g/l ($p < 0.05$ vs. placebo). Changes of tissue plasminogen activator (tPA) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) were not statistically significant (respectively: 8.37 ± 0.4 ng/ml vs. 8.93 ± 0.5 ng/ml and 82.3 ± 6.3 ng/ml vs. 92.7 ± 9.1 ng/ml (mean \pm SEM; NS vs. placebo). Tolerance of the treatment was good and no adverse effects were observed.

Conclusions: DHEA therapy in dose of 150 mg daily during 40 days in men with DHEAS levels < 2000 mg/l and angiographically verified coronary heart disease (CHD) was connected with significant decreasing of fibrinogen concentration and increasing of estradiol levels, and did not influence on plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and tissue plasminogen activator (tPA) plasma concentrations.

(Pol J Endocrinol 2007; 58 (3): 213–219)

Key words: DHEA therapy, men, fibrinogen, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), tissue plasminogen activator (tPA), coronary heart disease

Wstęp

Istotnie wyższą częstość choroby niedokrwiennej serca i miażdżycy u mężczyzn przez wiele lat wiązano z hormonami płciowymi, takimi jak testosteron i w mniejszym stopniu siarczan dehydroepiandrosteronu (DHEA-S, *dehydroepiandrosterone sulphate*). Jednak już w 1959 roku Kask sugerował pozytywny wpływ dehydroepiandrosteronu na ryzyko miażdżycy [1]. Dehydroepiandrosteron (DHEA) i jego siarczan (DHEA-S) wykazują słabe działanie androgenne i są prekursorami dla androgenów (testosteron i dihydrotestosteon) oraz estrogenów. Szczyt wydzielania DHEA-S występuje około 25. roku życia, a następnie obniża się stopniowo wraz z wiekiem o około 95% w wieku 90 lat [2].

Dramatyczne obniżanie się wraz z wiekiem stężeń DHEA-S współistnieje ze wzrostem częstości występowania miażdżycy, otyłości, cukrzycy oraz zmniejszaniem się odporności immunologicznej organizmu. Wielu badaczy doprowadziło to do przekonania, że te steroidy odgrywają istotną rolę w prewencji miażdżycy i choroby wieńcowej [3]. Badania obserwacyjne przeprowadzone w ostatnich latach oceniały te zależności. Wykazano ujemną korelację stężeń DHEA-S z ryzykiem i nasileniem zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych [4–8]. Jednak wyniki badania *Helsinki Heart Study* wykazały, że w grupie mężczyzn z dyslipidemią stężenia DHEA-S są

istotnie wyższe wśród pacjentów z chorobą niedokrwinną serca [9].

Wykazano, że DHEA może wpływać na wiele czynników leżących u podstaw etiopatogenezy miażdżycy, a w szczególności choroby niedokrwiennej serca. W badaniach eksperymentalnych DHEA modyfikował akumulację makrofagów i lipidów w śródbłonku naczyń, powstawanie wolnych rodników tlenowych, proliferację mięśniówki gładkiej naczyń oraz agregację płytek krwi i stężenia inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor-1*) [10–12]. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że wysokie stężenia DHEA spowalniają lub nawet hamują progresję zmian miażdżycowych w naczyniach [13].

Wyniki obserwacji autorów artykułu wskazują, że stosowanie DHEA u mężczyzn z koronarograficznie potwierdzoną chorobą wieńcową powoduje zmniejszenie oporności insulinowej i stężeń insuliny na czczo, jak również niewielkie zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego [14].

Jednym z istotnych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca jest zmniejszona aktywność fibrynolityczna osocza [15]. Może być ona spowodowana przez zaburzenia syntezy tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA, *tissue plasminogen activator*) lub zwiększoną aktywność inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1) [16]. Również stężenie fibrynogenu jest niezależnym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-

-naczyniowego [17]. Wstępne wyniki suplementacji DHEA wskazywały, że DHEA może wpływać korzystnie na stężenie PAI-1 [18], brakuje natomiast danych dotyczących ewentualnego wpływu na stężenia fibrynogenu i tPA u mężczyzn z niedoborem DHEA-S i jawną klinicznie chorobą wieńcową.

Celem tej pracy było określenie wpływu wyrównania niedoboru dehydroepiandrosteronu na parametry określające aktywność fibrynolityczną osocza — tPA i PAI-1 oraz stężenia fibrynogenu u mężczyzn z miażdżycą tętnic wieńcowych potwierdzoną koronarograficznie.

Material i metody

Material

Do badań włączono 30 mężczyzn w wieku 41–60 lat (śr. wieku $52,2 \pm 0,9$ roku) z koronarograficznie potwierdzoną chorobą wieńcową i niskimi stężeniami DHEA-S (< 2000 ng/ml) [3]. Wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) wahał się w przedziale $20\text{--}28$ kg/m² (śr. $27,05 \pm 0,67$). Wszyscy badani mieli potwierdzoną chorobę wieńcową na podstawie badań koronarograficznych. Spośród nich 17 przeżyło 1 zawał serca, 5 pacjentów przeżyło 2 zawały serca i 2 — 3 zawały serca. Z badania wykluczono chorych na cukrzycę, pacjentów z hipogonadyzmem i leczonych glikokortykoidami. W czasie obserwacji podawano kwas acetylosalicylowy (93%), nitraty (33%), leki β -adrenolityczne kardioselektywne (83%), inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (23%) i antagonistów wapnia (20%). Chorzy nie przyjmowali natomiast leków wpływających na stężenia hormonów. Wskaźniki czynności nerek oraz wątroby były prawidłowe. Protokół badania został zaaprobowany przez Komisję Etyczną przy Centrum Medycznym Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Uzyskano pisemną zgodę pacjentów na badanie.

Protokół badania

Badanie miało charakter prospektywny, randomizowany, a przeprowadzono je metodą podwójnie ślepej próby. Pacjenci codziennie rano o godzinie 8.00 przez 40 dni otrzymywali albo 150 mg DHEA [19], albo placebo, a następnie po 30 dniach odstawienia leczenia (*wash-out*) zamieniono grupy leczonych (*cross-over*) i kontynuowano obserwacje przez kolejne 40 dni. Dehydroepiandrosteron i placebo pochodziły z firmy Audor Pharma, Niemcy. Krew do oznaczeń pobierano przed rozpoczęciem badania oraz w 40. i 80. dniu. Każdego badanego poinstruowano o konieczności zachowania stosowanej dotychczas diety oraz aktywności fizycznej. Monitorowano potencjalne działania niepożądane za pomocą wywiadów, badań klinicznych oraz standardowych testów biochemicznych. Wszyscy pacjenci zakończyli badanie.

Metody oznaczeń hormonalnych i biochemicznych

Krew żylną pobierano między 8.30 a 9.30 na czczo do próbek Vacutainer CTAD (Beton Dickinson, Heidelberg, Niemcy), zawierających cytrynian sodu i natychmiast odwirowywano (3000 g przez 15 min w temp. 4°C). W celu analizy czynników hemostazy surowice zamrażano do temperatury -70°C do czasu wykonania oznaczeń. Surowice do oznaczeń hormonalnych zamrażano do temperatury -20°C . Surowice do oznaczenia fibrynogenu pobierano do próbek z cytrynianem sodu, odwirowywano (4000 g przez 10 min), a następnie natychmiast oznaczano stężenie fibrynogenu. Siarczan dehydroepiandrosteronu i testosteron oznaczano metodą radioimmunologiczną (RIA, *radioimmuno assay*) (Farnos-Spectria, Finland). Gonadotropiny (hormon luteinizujący [LH, *luteinizing hormone*], hormon folikulotropowy [FSH, *follicle-stimulating hormone*]) oraz estradiol oznaczano metodą immunometryczną (Immulite 2000, USA). Fibrynogen oznaczano przy użyciu zestawów Multifibren (U Dade Behring, Niemcy). Inhibitor aktywatora plazminogenu (PAI-1) oraz tPA oznaczano metodą immunoenzymatyczną (Chromogenix, Szwecja).

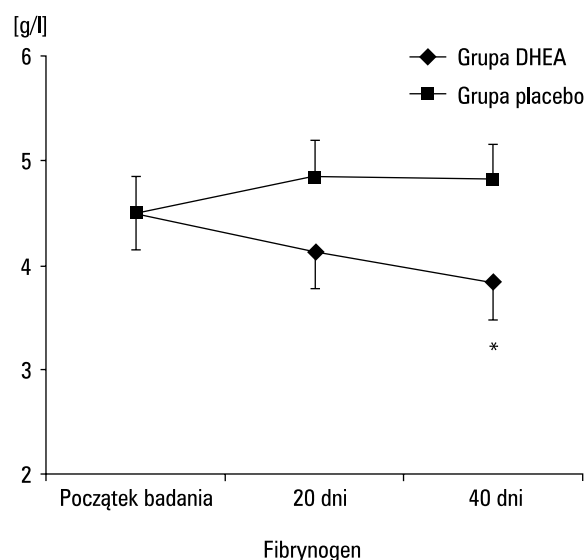
Analiza statystyczna

Zastosowano analizę hierarchiczną z powodu relatywnie małej grupy badanych ($n = 30$). Testowano wspólny efekt leczenia i sekwencji (to znaczy, że trafność uzyskanych wyników w modelu *cross-over* nie różniła się istotnie dla żadnej zmiennej). Dane analizowano za pomocą testu Kruskala-Wallisa, a następnie testem Manna-Whitne'a w celu oceny istotności różnic między grupami oraz testem Wilcozona w celu oceny istotności różnic wewnątrz badanych grup. Do analizy użyto programu Statistica 6,0 (StatSoft Corp., USA). Wyniki przedstawiono jako średnią (\pm SEM). Za istotną statystycznie dla wszystkich analiz przyjęto wartość p poniżej 0,05.

Wyniki

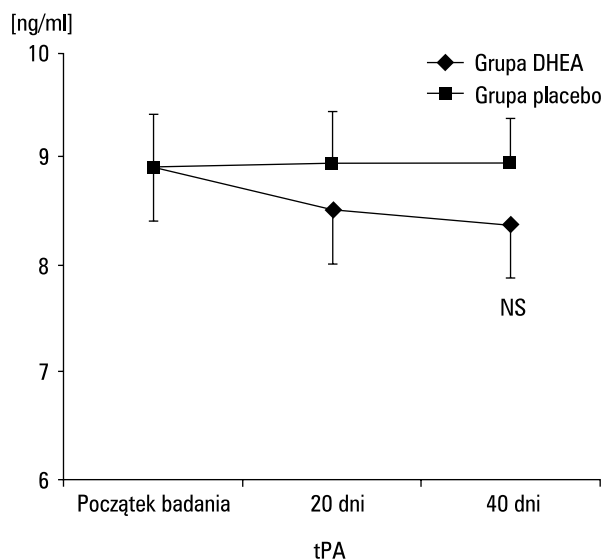
Czynniki hemostazy

Średnie stężenie fibrynogenu zmniejszyło się istotnie statystycznie pod wpływem stosowania DHEA ze średnio $4,5 \pm 0,3$ g/l do $3,83 \pm 0,2$ g/l ($p < 0,05$ vs. placebo) (ryc. 1). Stężenia tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA) nie uległy zmianie po 40 dniach stosowania DHEA i wynosiły średnio $8,37 \pm 0,4$ ng/ml vs. $8,93 \pm 0,5$ ng/ml (NS vs. placebo) (ryc. 2). Stężenie PAI-1 także nie uległo istotnym statystycznym zmianom w trakcie leczenia DHEA w porównaniu z grupą placebo i wynosiło średnio $82,3 \pm 6,3$ ng/ml vs. $92,7 \pm 9,1$ ng/ml po 40 dniach leczenia (średnia \pm SEM; NS vs. placebo) (ryc. 3).



Rycina 1. Stężenia fibrynogeny w surowicy przed oraz po 20 i 40 dniach stosowania 150 mg DHEA lub placebo. * $p < 0,05$ vs. placebo; dane wyrażone jako średnia \pm SEM; DHEA (dehydroepiandrosterone) — dehydroepiandrosteron

Figure 1. Serum concentrations of fibrinogen at baseline and 20 and 40 days after administration of 150 mg DHEA or placebo. * $p < 0.005$ compared with placebo values; data are expressed as the mean \pm SEM

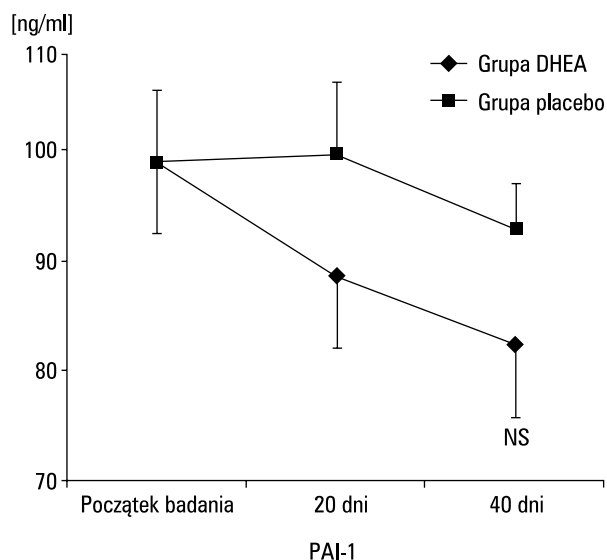


Rycina 2. Stężenia tPA w surowicy przed oraz po 20 i 40 dniach stosowania 150 mg DHEA lub placebo. NS vs. placebo; dane wyrażone jako średnia \pm SEM; tPA (tissue plasminogen activator) — tkankowy aktywator plazminogenu; DHEA (dehydroepiandrosterone) — dehydroepiandrosteron

Figure 2. Serum concentrations of tPA at baseline and 20 and 40 days after administration of 150 mg DHEA or placebo. * $p < 0.005$ compared with placebo values; data are expressed as the mean \pm SEM

Stężenia hormonów

Wyjściowe stężenia DHEAS znajdowały się poniżej dolnego zakresu normy dla zdrowych, dorosłych męż-



Rycina 3. Stężenia PAI-1 w surowicy przed oraz po 20 i 40 dniach stosowania 150 mg DHEA lub placebo. NS vs. placebo; dane wyrażone jako średnia \pm SEM; PAI-1 (plasminogen activator inhibitor 1) — inhibitor aktywatora plazminogenu; DHEA (dehydroepiandrosterone) — dehydroepiandrosteron

Figure 3. Serum concentrations of PAI-1 at baseline and 20 and 40 days after administration of 150 mg DHEA or placebo. * $p < 0.005$ compared with placebo values; data are expressed as the mean \pm SEM

czyn (< 2000 ng/ml) i wynosiło średnio $1341 \pm 94,7$ ng/ml. Stosowanie DHEA spowodowało wzrost stężenia DHEA-S do średnio $6388,3 \pm 473,5$ ng/ml ($p < 0,0001$), co przedstawiono w tabeli I. W grupie stosującej DHEA wykazano również istotne zwiększenie stężenia estradiolu ze średnio $22,1 \pm 0,7$ pg/ml do średnio $26,4 \pm 1,6$ pg/ml ($p < 0,05$). Nie obserwowano zmian stężeń LH, FSH i testosteronu (tab. I).

Efekty kliniczne

Pacjenci dobrze tolerowali leczenie DHEA. Przyjmowali DHEA systematycznie, co potwierdziły oznaczenia stężeń DHEA-S w surowicy. Nie obserwowano żadnych działań niepożądanych ani odchyień w badaniach laboratoryjnych.

Dyskusja

Wśród czynników ryzyka choroby wieńcowej (CHD, coronary heart disease) obok płci męskiej, wieku, otyłości, nadciśnienia tętniczego i palenia tytoniu, podkreśla się rolę zaburzeń metabolicznych w postaci hiperinsulinizmu, oporności insulinowej i hiperlipidemii. W ostatnich latach uwagę badaczy zwróciły interesujące związki stężeń hormonów steroidowych z ryzykiem powstania i progresji zmian miażdżycowych. Obok hipogonadyzmu uwagę zwrócono na androgeny nadnerczowe — DHEA [20]. Słowińska-Srzednicka i wsp. [4]

Tabela I

Stężenia badanych wskaźników przed oraz po 20 i 40 dniach stosowania 150 mg DHEA lub placebo

Table I

Serum levels of measured indices before and after 20 and 40 days of 150 mg DHEA or placebo

	Grupa placebo (n = 30)			Grupa DHEA (n = 30)		
	Początek badania	20 dni	40 dni	Początek badania	20 dni	40 dni
DHEA-S [ng/ml]	1341 ± 94,7	1398 ± 101,2	1594 ± 139,6	1341 ± 94,7	5974 ± 376,3	6288 ± 473,5*
Testosterone [ng/ml]	7,2 ± 0,4	6,9 ± 0,5	6,3 ± 0,5	7,2 ± 0,4	7,1 ± 0,6	6,6 ± 0,4
Estradiol [pg/ml]	22,1 ± 0,7	22,9 ± 0,9	23,6 ± 1,2	22,1 ± 0,7	24,8 ± 0,9	26,4 ± 1,6**
LH (j.m./l)	3,7 ± 0,3	3,8 ± 0,4	3,4 ± 0,3	3,7 ± 0,3	3,8 ± 0,4	3,6 ± 0,3
FSH (j.m./l)	5,7 ± 0,7	5,9 ± 0,5	5,6 ± 0,6	5,7 ± 0,7	5,8 ± 0,5	5,7 ± 0,6

Dane wyrażone jako średnia ± SEM. *p < 0,0001, **p < 0,05 vs. placebo; DHEA (*dehydroepiandrosterone*) — dehydroepiandrosteron; DHEA-S (*dehydroepiandrosterone sulphate*) — siarczan DHEA; LH (*luteinizing hormone*) — hormon luteinizujący; FSH (*follicle-stimulating hormone*) — hormon folikulotropowy

oraz Mitchell i wsp. [5] wykazali, że niskie stężenia DHEA-S są istotnym czynnikiem ryzyka powstawania zmian miażdżycowych i przedwczesnego rozwoju choroby wieńcowej. Natomiast van den Beld i wsp. [21] nie obserwowali związku DHEA-S z nasileniem zmian miażdżycowych w obrębie tętnicy szyjnej.

Wyniki wcześniejszych obserwacji autorów artykułu wskazują, że stosowanie DHEA u pacjentów ze stężeniami DHEA-S poniżej 2000 ng/ml oraz potwierdzoną koronarograficznie chorobą wieńcową może korzystnie wpływać na takie czynniki ryzyka miażdżycy, jak: hiperinsulinemia i oporność insulinowa oraz hipercholesterolemia [14].

Jedną z istotnych przyczyn zawałów serca jest okluzja naczyń wieńcowych przez zakrzep. Proces zakrzepowy jest regulowany przez wiele czynników pro- i antyzakrzepowych. Uznawanymi czynnikami protrombotycznymi są: PAI-1, fibrynogen, α -2 antyplazmina i czynnik VIIc. Natomiast tPA, białko C i antytrombina III są istotnymi czynnikami antytrombotycznymi. Zmniejszona aktywność fibrynolityczna może być spowodowana zmniejszeniem uwalniania tPA, zwiększoną PAI-1 lub przez obie nieprawidłowości jednocześnie, również w wyniku obniżenia się stężenia endogennych androgenów — testosteronu, a w mniejszym stopniu DHEA-S [22].

Zmniejszenie aktywności fibrynolitycznej jest uznanym czynnikiem ryzyka powstawania zmian miażdżycowych [17], natomiast stwierdzenie większej aktywności PAI-1 uważa się za dodatkowy czynnik ryzyka [23, 24] albo za istotny wskaźnik postępu procesu miażdżycowego [23]. Sugerowano, że PAI-1 jest ogniwem łączącym oporność insulinową oraz ryzyko choroby niedokrwiennej serca [25]. Stężenie fibrynogenu jest również niezależnym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego [17]. Wykazano, że aktywność

PAI-1 jest częściowo zależna od statusu hormonalnego u zdrowych mężczyzn [22, 26] oraz, że stężenia testosteronu korelują ujemnie ze stężeniami antygenu PAI-1 i czynnika VII, natomiast dodatnio ze stężeniem fibrynogenu [27, 28]. Wyrównywanie niedoboru testosteronu u mężczyzn z hipogonadyzmem oraz u zdrowych spowodowało obniżenie stężenia PAI-1 i tPA [29, 30]. Jednakże Smith i wsp. [31] nie obserwowali wpływu testosteronu na tPA, PAI-1 i fibrynogen u mężczyzn z przewlekłą stabilną chorobą wieńcową.

Wiedza na temat związku DHEA-S z ryzykiem rozwoju miażdżycy i jej konsekwencji w postaci chorób układu sercowo-naczyniowego jest znacznie mniejsza niż w przypadku testosteronu. W badaniach populacyjnych wykazano korelację między stężeniami DHEA-S a ryzykiem miażdżycy [5–9], jednak potencjalny wpływ stosowania DHEA w badaniach interwencyjnych nadal pozostaje niejasny. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że stosowanie DHEA zapobiega hiperplazji komórek β trzustki, zmniejsza insulinemię i poprawia jej użyczenie [32]. Wyniki badań autorów artykułu [14], jak i obserwacje Kawano i wsp. [33] wykazały, że również u mężczyzn stosowanie DHEA poprawia wskaźniki oporności insulinowej i zmniejsza insulinemię. Jest to istotne, ponieważ oporność insulinowa jest uznanym czynnikiem ryzyka miażdżycy, narasta z wiekiem i ujemnie koreluje ze stężeniami DHEA-S [34]. Wpływ DHEA na gospodarkę lipidową jest również niejednoznaczny. W badaniach przeprowadzonych wśród zwierząt wykazano, że przyjmowanie DHEA obniża stężenie cholesterolu całkowitego i frakcji LDL [35]. W swoich badaniach Barrett-Connor i wsp. [36] stwierdzili, że stężenia DHEA-S dodatnio korelują ze stężeniami cholesterolu frakcji HDL. Wykazano również ujemną korelację między DHEA-S a stężeniami cholesterolu całkowitego i chole-

sterolu frakcji LDL [37]. Wyniki niniejszej obserwacji oraz badania Yen i wsp. wskazują, że stosowanie 100–150 mg powoduje obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL, bez wpływu na stężenie cholesterolu frakcji HDL [14, 38]. Jednak Morales i wsp. [39] obserwowali zmniejszenie się stężenia tej frakcji lipidów.

Wyniki obserwacji autorów niniejszej pracy wskazują, że stosowanie DHEA u mężczyzn z niskimi stężeniami DHEA-S i jawną klinicznie chorobą wieńcową powoduje istotne obniżenie stężenia fibrynogenu, nie wpływa natomiast na stężenia PAI-1 i tPA. Beer i wsp. [18] wykazali, że suplementacja DHEA w dawce 50 mg dziennie u 18 mężczyzn przez 12 dni spowodowała obniżenie stężeń PAI-1 i tPA. Również Kawano i wsp. u 24 mężczyzn z hipercholesterolemią, u których stosowano 25 mg DHEA już po 4 tygodniach leczenia wykazali istotne zmniejszenie stężenia PAI-1 [33]. W niniejszej pracy autorzy stosowali dawkę 150 mg DHEA, ale w dłuższym okresie czasu (40 dni), a badanie miało schemat *cross-over*. Jednak autorzy prezentowanego badania obserwowali tylko trend do zmniejszania się stężeń PAI-1 i tPA, który nie osiągnął znamienności statystycznej. Wykazali natomiast w odróżnieniu od tych autorów istotne zmniejszenie się stężenia fibrynogenu. Mimo zastosowania wyższej dawki niż opisywana przez wspomnianych autorów i dłuższego czasu obserwacji, autorzy niniejszego badania nie potwierdzili istotnego wpływu DHEA na stężenia PAI-1 i tPA, natomiast obserwowany przez nich wpływ na stężenie fibrynogenu nie był dotychczas opisywany. Wykazali, że stosowanie DHEA prowadziło do wzrostu stężeń DHEA w surowicy oraz istotnego wzrostu stężeń estradiolu. Wyniki niniejszej obserwacji są zgodne z obserwacjami wskazującymi na istotny wzrost stężeń estrogenów podczas stosowania DHEA u mężczyzn [40].

Wnioski

W tym randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu autorzy wykazali, że stosowanie DHEA u mężczyzn z niskimi stężeniami DHEA-S i koronarograficznie potwierdzoną miażdżycą tętnic wieńcowych znacznie obniża stężenie fibrynogenu. Wyniki te potwierdzają obserwacje częstszego występowania choroby niedokrwiennej serca w przypadkach obniżonego stężenia DHEA-S.

Mimo wielu dowodów korzystnego wpływu stosowania DHEA, ten sposób postępowania budzi jednak nadal wiele kontrowersji [41]. Konieczne są dalsze badania nad skutecznością i bezpieczeństwem leczenia DHEA.

Piśmiennictwo

1. Kask E. 17-ketosteroids and arteriosclerosis. *Angiology* 1959; 10: 358–368.
2. Orentreich N, Brind JL, Rizer RL i wsp. Age changes and sex differences in serum DHEA sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 551–555.
3. Barrett-Connor E, Khaw LH, Dai WS. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men; a prospective population based study. *Circulation* 1998; 78: 539–545.
4. Słowińska-Srzednicka J, Zgliczyński S, Ciswicka-Sznajderman M i wsp. Decreased plasma dehydroepiandrosterone sulfate and dihydrotestosterone concentrations in young men after myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1989; 79: 197–205.
5. Mitchell LE, Sprecher DL, Borecki IB i wsp. Evidence for an association between dehydroepiandrosterone sulfate and non-fatal, premature myocardial infarction in males. *Circulation* 1994; 89: 89–93.
6. Feldman HA, Johannes CB, McKinley JB i wsp. Low dehydroepiandrosterone sulfate and heart disease in middle-aged men: cross sectional results from Massachusetts Males Aging Study. *Ann Epidemiol* 1998; 8: 217–228.
7. Adamkiewicz M, Zgliczyński S, Słowińska-Srzednicka J i wsp. The relationship between plasma androgens (dehydroepiandrosterone sulfate and testosterone) and coronary arteriosclerosis in men: the lower the androgens, the higher the coronary score of arteriosclerosis. *Aging Male* 1999; 2: 22–32.
8. Barrett-Conor E, Khaw KT, Yen SSC i wsp. A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate, morality and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1986; 315: 1519.
9. Hautanen A, Manttari M, Manninen V i wsp. Adrenal androgens and testosterone as coronary risk factors in the Helsinki Heart Study. *Atherosclerosis* 1994; 105: 191–200.
10. Alexandersen P, Haarbo J, Christiansen C i wsp. The relationship of natural androgens to coronary heart disease in males: a review. *Atherosclerosis* 1996; 125: 1–13.
11. Tamagno E, Aragno M, Bocuzzi G i wsp. Oxygen free radical scavenger properties of dehydroepiandrosterone. *Cell Biochem Funct* 1998; 16: 57–63.
12. Jesse R, Nestler J, Eich D i wsp. Dehydroepiandrosterone inhibits human platelet aggregation in vitro and in vivo. *Ann NY Acad Sci* 1995; 774: 281–290.
13. Eich DM, Nestler JE, Johnson DE i wsp. Inhibition of Accelerated Coronary Atherosclerosis With Dehydroepiandrosterone in the Heterotopic Rabbit Model of Cardiac Transplantation. *Circulation* 1993; 87: 261–269.
14. Rabijewski M, Zgliczyński W. Wpływ stosowania DHEA na insulinooporność i lipidy osocza mężczyzn z koronarograficznie potwierdzoną chorobą wieńcową — doniesienie wstępne. *Endokrynologia Polska* 2005; 6 (56): 904–910.
15. Walker ID, Davidson JF, Hutton I i wsp. Disordered „fibrinolytic potential” in coronary heart disease. *Thromb Res* 1977; 10: 509–520.
16. Olofsson BO, Dahlen G, Nilsson TK. Evidence for increased levels of plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator in plasma of patients with angiographically verified coronary artery disease. *Eur Heart J* 1989; 10: 77–82.
17. Ernst E. Plasma fibrinogen-an independent cardiovascular risk factor. *J Int Med* 1990; 227: 365–372.
18. Beer NA, Jakubowicz DJ, Matt DW i wsp. Dehydroepiandrosterone reduces plasma plasminogen activator inhibitor type 1 and tissue plasminogen activator antigen in men. *Am J Med Sci* 1996; 311: 205–210.
19. Legrain S, Massien C, Lahlou N i wsp. Dehydroepiandrosterone replacement administration: pharmacokinetic and phar-

- macodynamic studies in healthy elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3208–3217.
20. Herrington DM, Gordon GB, Achuff SC i wsp. Plasma dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in patients undergoing diagnostic coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 862–870.
 21. van den Beld AW, Bots ML, Janssen JAMLL i wsp. Endogenous hormones and carotid atherosclerosis in elderly men. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 25–31.
 22. Pergola GD, Mitrio VD, Sciaraffia M i wsp. Lower androgenicity is associated with higher plasma levels of prothrombotic factors irrespective of age, obesity, body fat distribution and related metabolic parameters in men. *Metabolism* 1997; 46: 1287–1293.
 23. Thorgersen AM, Jansson JH, Boman K i wsp. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women; evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation* 1998; 98: 241–247.
 24. Bavenholm P, De Faire U, Landou C i wsp. Progression of coronary artery disease in young male post-infarction is linked to disturbances of carbohydrate and lipoprotein metabolism and to impaired fibrinolytic function. *European Heart J* 1998; 19: 402–410.
 25. Mortola JF, Yen SSC. The effects of oral dehydroepiandrosterone on endocrine metabolic parameters in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 696–704.
 26. Caron P, Bannet A, Camare R i wsp. Plasminogen activator inhibitor in plasma is related to testosterone in men. *Metabolism* 1989; 38: 1110–1115.
 27. Rosano GMC, Leonardo F, Pagnotta F i wsp. Acute anti-ischemic effect of testosterone in men with coronary artery disease. *Circulation* 1999; 99: 1666–1670.
 28. Webb CM, Adamson DL, De Zeigler i wsp. Effect of acute testosterone on myocardial ischemia in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999; 83: 437–439, A9.
 29. Wu SZ, Weng XZ. Therapeutic effects of an androgenic preparation on myocardial ischemia and cardiac function in 62 elderly male coronary heart-disease patients. *Chinese Med J* 1993; 106: 415–418.
 30. Anderson RA, Ludlam CA, Wu FCV. Hemostatic effects of supraphysiological levels of testosterone in normal men. *Thrombosis & Haemostasis* 1995; 74: 693–697.
 31. Smith AM, English KM, Malkin CJ i wsp. Testosterone does not adversely affect fibrinogen or tissue plasminogen activator (tPA) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) levels in 46 men with chronic stable angina. *European J Endocrinol* 2005; 152: 285–291.
 32. Coleman DL, Leiter EH, Schwizer RW. Therapeutic effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) in diabetic mice. *Diabetes* 1982; 31: 830–833.
 33. Kawano H, Yasue H, Kitagawa A i wsp. Dehydroepiandrosterone supplementation improves endothelial function and insulin sensitivity in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3190–3195.
 34. Paolisso G, Ammendola S, Rotondi M i wsp. Insulin resistance and advancing age: what role for dehydroepiandrosterone sulfate? *Metabolism* 1997; 46: 1281–1286.
 35. Haffa AL, MacEven EG, Kurzman ID i wsp. Hypocholesterolemic effect of exogenous DHEA administration in the Rhesus monkey. *In Vivo* 1994; 8: 993–997.
 36. Barrett-Connor E, Goottman-Gruen D. The epidemiology of dehydroepiandrosterone sulfate and cardiovascular disease. *Ann NY Acad Sci* 1995; 774: 259–280.
 37. Haffner SM, Mykkanen L, Waldez RA i wsp. Relationship of sex hormones to lipids and lipoproteins in non-diabetic man. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1610–1615.
 38. Yen SSC, Morales AJ, Khorram O i wsp. Replacement of DHEA in aging men and women: potential remedial effects. *Ann NY Sci* 1995; 443: 128–142.
 39. Morales AJ, Lolan JJ, Nelson JC i wsp. Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women in advanced age. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1360–1367.
 40. Arlt W, Haas J, Callies F i wsp. Biotransformation of oral dehydroepiandrosterone in elderly men: significant increase in circulating estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2170–2176.
 41. Steward PM. Aging and fountain-of-youth hormones. *N Engl J Med* 2006; 355 (16): 1724–1726.