

Dr n. med. Michał Rabijewski

Klinika Endokrynologii CMKP w Warszawie

Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński, prof. nadzw. w CMKP

Terapia DHEA u kobiet

Niedobór androgenów u kobiet może prowadzić do zaburzeń libido, obniżenia nastroju i nasilenia ubytku masy kostnej. Stężenia androgenów nadnerczowych, dehydroepiandrosteronu (DHEA) i jego siarczanu (DHEAS) są skrajnie niskie u kobiet z niedoczynnością kory nadnerczy, pacjentek stosujących przewlekłą steroidoterapię, a obniżają się także w przebiegu starzenia. Artykuł podsumowuje efekty działania DHEA i omawia badania nad zastosowaniem DHEA u kobiet.

DHEA – co to za hormon?

DHEA i jego siarczan (DHEAS) to słabe androgeny, wydzielane przez warstwę siatkowatą kory nadnerczy. Są dominującymi hormonami o budowie steroidowej w krążeniu człowieka, a tak znaczną produkcję androgenów w nadnerczach stwierdzono jedynie u naczelnych. Wytwarzane są też, w niewielkiej ilości, w ośrodkowym układzie nerwowym, gdzie DHEA działa jako neuroprzebieżnik. DHEAS służy głównie za rezerwar dla odzyskiwania aktywnego DHEA. Rola biologiczna dehydroepiandrosteronu nie jest jeszcze do końca poznana, wiadomo jednak, że działa w kilku mechanizmach. Po pierwsze (choć jest to kwestionowane przez niektórych badaczy) ma własne receptory w komórkach immunokompetentnych, przez które wywiera działanie immunomodulujące. Po drugie działa na receptory dla innych hormonów lub neuroprzebieżników (estrogenowy – głównie agonistycznie, GABAergiczny – antagonistycznie). Przede wszystkim zaś służy jako prekursor dla dalszej syntezy hormonów płciowych. Jest podstawowym źródłem androgenów u kobiet po menopauzie, w toku jego przemian powstają również estrogeny. Kierunek przemian za-

leży od płci i tkanki, w której działa DHEA, co warunkuje zawartość enzymów uczestniczących w przemianach hormonów. Wykazano na przykład, że w tkance kostnej zachodzi żywa przemiana DHEA do estrogenów. Jest ona możliwa dzięki obecności w osteoblastach aromatazy, której aktywność jest w dodatku zależna od stężenia metabolitów witaminy D.

DHEA – damski androgen?

Jeżeli założymy, że u kobiet DHEA wywiera głównie działanie androgenne, musimy zastanowić się, po co kobiecie androgeny. Powszechnie wiadomo, że nadmiar tych hormonów może działać niekorzystnie, co obserwujemy w zespole PCO, w którym poza nadmiernym owłosieniem, zmianami skórными i nieregularnymi miesiączkami występuje zwiększone ryzyko zespołu metabolicznego. Należy jednak pamiętać, że to nie hiperandrogenizm jest początkiem tych zmian. U ich podstaw leży insulinooporność, z następową hiperinsulinemią, i to ona powoduje zwiększone wydzielanie androgenów z jajników, prowadząc jednocześnie do rozwoju niekorzystnych zmian w układzie krążenia, otyłości i cukrzycy. Tak więc

hiperandrogenizm w takim zespole jest skutkiem hiperinsulinizmu, a nie jego przyczyną. Oczywiście konieczne jest zachowanie zasad bezpieczeństwa: przy przewlekłej terapii DHEA nie powinno się przekraczać dawki 50 mg/dobę, a u kobiet zalecana jest wręcz dawka niższa, czyli 25 mg, która nie powoduje kumulacji metabolitów o działaniu androgenym w surowicy.

Niedobór androgenów u kobiet również może prowadzić do konsekwencji zdrowotnych. Rozpoznanie zespołu niedoboru androgenów z reguły wiązane jest z zaburzeniami libido. U kobiet do takiego zespołu dochodzi najczęściej w wyniku obustronnej ovariectomii, czyli tak zwanej chirurgicznej menopauzy. Obok gwałtownego obniżenia się stężenia estrogenów w surowicy, ma wówczas miejsce gwałtowne obniżenie się wydzielania androgenów. U pacjentek tych w hormonalnej terapii zastępczej niezwykle korzystne działanie wywiera stosowany domięśniowo preparat o przedłużonym działaniu, zawierający obok estradiolu dehydroepiandrosteron. Niedobór androgenów, prowadzący do zaburzeń libido i dyspareunii, może wystąpić również u młodych kobiet stosujących doustne leki antykoncepcyjne z antyandrogenym

progestagenem oraz u kobiet z niedoczynnością przysadki lub niedoczynnością kory nadnerczy. Proponowane metody wyrównania tych niedoborów to, obok zarejestrowanej rok temu przezskórnej formy testosteronu (bardzo małe dawki rzędu 300 µg dziennie), również zastępcza terapia DHEA w dawce 25-50 mg dziennie.

Niedobór dehydroepiandrosteronu, działającego jako neuroprzebieżnik w ośrodkowym układzie nerwowym, może być współodpowiedzialny za uczucie zmęczenia, obniżenie aktywności, spadek libido – objawy łączone często w zespół przewlekłego zmęczenia i znacząco pogarszające jakość życia. U kobiet (podobnie jak u mężczyzn) z depresją w podeszłym wieku stwierdza się, obok podwyższonych stężeń kortyzolu, również niedobory DHEA.

DHEA wpływa korzystnie na układ odpornościowy zwiększając liczbę komórek odpowiedzialnych za cytotoxicność. Może także wywierać działanie antynowotworowe i antyoksydacyjne (podobnie do witaminy E i C). DHEA zmniejsza ryzyko wystąpienia choroby Parkinsona i Alzheimerera, a więc wywiera efekt ochronny na ośrodkowy układ nerwowy.

Niskie stężenia androgenów u płci żeńskiej wiążą się nie tylko z zaburzeniami libido i sfery psychicznej. Kobiety z niskimi stężeniami DHEA mają niższą masę kostną niż ich rówieśniczki bez tych niedoborów. W Rancho Bernardo Study stwierdzono zależność między stężeniem DHEAS a gęstością mineralną kości u kobiet. W innym badaniu dotyczącym kobiet przed menopauzą stwierdzono dodatnią korelację między stężeniem DHEAS a gęstością mineralną kości w szyjce kości udowej. Szathmari w 1995

roku wykazał, że pacjentki z osteoporozą i osteopenią, bez innych czynników ryzyka, mają niskie stężenie DHEAS w surowicy. Korelacja między BMD a stężeniem DHEAS występowała tu we wszystkich lokalizacjach, także tych z wysoką zawartością kości korowej (szyjka kości udowej, kość promieniowa). Analogiczną zależność stwierdzono u kobiet z niedoczynnością przysadki i chorych na SLE. U pacjentów z osteoporozą i reumatoidalnym zapaleniem stawów stwierdzono dodatnią zależność między BMD i tempem utraty masy kostnej a stężeniem DHEAS w surowicy.

Niedobór DHEA stwierdza się w wypadku chorób zapalnych tkanki łącznej (rzs, sle). Niskie stężenie androgenów nadnerczowych obserwowane jest też w innych przewlekłych chorobach, przebiegających ze stopniowym, postępującym wyniszczaniem – na przykład w AIDS, w którym

rozwijają się często pierwotna lub wtórna niedoczynność kory nadnerczy w zakresie wydzielania kortyzolu. Pacjentki z niedoborami DHEA w wieku podeszłym są mniej sprawne fizycznie i psychicznie niż starsze kobiety bez tych niedoborów. Wśród kobiet (a również wśród mężczyzn) z demencją, niezdolnych do samodzielnego funkcjonowania stwierdzono niskie stężenia DHEA.

Substytucja DHEA u kobiet

Niedoczynność kory nadnerczy

Pierwszymi pacjentkami otrzymującymi suplementację DHEA były kobiety z niedoczynnością kory nadnerczy. Stwierdzono, że uzupełnienie niedoborów wpłynęło korzystnie na ich nastrój i samopoczucie oraz samoocenę. Lecząc 24 kobiety z chorobą Addisona, Arlt wykazała poprawę samooceny oraz zmniejszenie częstości reakcji depresyjnych i lękowych. Penelope Hunt raportowała w takich przypadkach poprawę nastroju, znaczną poprawę oceny jakości życia i lepszą tolerancję wysiłku niż przed leczeniem. U kobiet z chorobą Addisona szczególnie wyraźna poprawa dotyczy wydolności fizycznej i psychicznej w drugiej połowie dnia. Uzupełnienie niedoborów dehydroepiandrosteronu zwiększyło też libido u kobiet z niedoczynnością przysadki. Chore te przed leczeniem DHEA otrzymywały Hydrokortyzon, L-tyroksynę, estrogenowo-progestagenową terapię zastępczą, a nawet niewielkie dawki hormonu wzrostu. Mimo to dopiero po dołączeniu 20-30 mg dehydroepiandrosteronu nastąpiła poprawa samopoczucia, samooceny, libido i korzystne zmiany w zachowaniu badanych kobiet. Poprawiła się też jakość skóry – jej elastyczność i nawilżenie.

Zastosowanie substytucyjnego leczenia DHEA u kobiet z chorobą Addisona spowodowało ponadto

obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego, zwiększenie stężenia IGF-1, a ponadto obniżenie stężenia leptyny. Obserwowano także wzrost stężenia osteokalcyny w surowicy, co świadczy o pobudzeniu kościotworzenia. Obserwacja ta zachęciła do próby zastosowania dehydroepiandrosteronu w celu zwiększenia masy kostnej u chorych z niedoczynnością kory nadnerczy. Faktycznie, dodanie stosowanego parenteralnie (i.m. co miesiąc) DHEA do konwencjonalnej estrogenowo-progestagenowej hormonalnej terapii zastępczej spowodowało przyrost gęstości mineralnej kości po roku leczenia. W opublikowanym w bieżącym roku badaniu nad wyrównaniem niedoborów DHEA u chorych z pierwotną niedoczynnością kory nadnerczy również stwierdzono zwiększenie gęstości mineralnej kości, a ponadto masy mięśni u leczonych przez rok preparatem doustnym kobiet.

Przewlekła steroidoterapia

Przewlekłe stosowanie glukokortykoidów w dawkach przeciwzapalnych wywiera liczne działania niepożądane. Wśród nich należy wymienić powodowane glukokortykoidami zahamowanie syntezy białek (procesów anabolicznych), a pobudzenie procesów katabolicznych. Jednocześnie należy pamiętać, że synteza i wydzielanie DHEA z nadnerczy jest podczas przewlekłej steroidoterapii całkowicie zahamowane. U kobiet z toczniem trzewnym, leczonych dawką ponad 10 mg prednizolonu, zaobserwowano korzystny wpływ podania DHEA na gęstość mineralną kości. Nie obserwowano negatywnego wpływu na przebieg choroby podstawowej. U kobiet leczonych z powodu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc lub reumatoidalnego zapalenia stawów, dawką powyżej 7,5 mg prednizolonu dziennie, z osteoporozą posteroïdową, odnotowano wzrost stężenia osteokalcyny i IGF-1 oraz zwiększenie gęstości mineralnej kości w obrębie

kręgosłupa lędźwiowego i kości udowej. Pobudzające kościotworzenie działanie DHEA jest o tyle cenne u chorych poddanych przewlekłej steroidoterapii, że występuje u nich często osteoporoza z niskim obrotem kostnym, w której leczenie antyresorpcyjne nie przynosi wystarczających korzyści. Robinson i Cutolo, cytując prace dotyczące antyglukokortykoidowego działania DHEA, w tym potwierdzające korzystny wpływ na tkankę kostną i mięśniową, postulują, by u pacjentów leczonych przeciwzapalnymi dawkami glukokortykoidów stosować standardowo dehydroepiandrosteron.

Menopauza i adrenopauza

Wydłużenie długości życia sprawiło, że okres menopauzalny stanowi przeciętnie jedną trzecią życia kobiety. Najczęstsze objawy menopauzy to zmiany naczynioruchowe (tzw. objawy wypadowe): uderzenia gorąca i zlewne poty, nudności, zawroty głowy, bóle mięśniowe i stawowe oraz zaburzenia emocjonalne – drażliwość, nadpobudliwość, stany lękowe, zespoły nerwicowe czy depresyjne oraz zaburzenia snu. U kobiet po menopauzie obserwuje się zmniejszenie libido, reaktywności seksualnej i wrażliwości stref erogennych oraz, przy towarzyszącym zespole „suchości”, często występujące bolesne stosunki płciowe.

Deficyt estrogenów prowadzi do ubytku masy kostnej, czyli osteoporozy i wzrostu ryzyka złamań. Metaboliczne następstwa menopauzy zwiększają ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej. Obserwuje się niekorzystny profil lipidowy, narasta insulinooporność, zmniejsza się tolerancja glukozy. Są to ważne elementy patogenezy miażdżycy, a także nadciśnienia tętniczego, otyłości i cukrzycy.

Hormonalne leczenie zastępcze estrogenami usuwa wiele z objawów menopauzy i zapobiega ubytkowi masy kostnej. W ostatnim czasie ukazało się jednak wiele istotnych doniesień naukowych, które

wywołały niepokój u kobiet stosujących „klasyczne” hormonalne leczenie zastępcze. Obecnie podważa się korzyści z leczenia u kobiet we wtórnej prewencji choroby wieńcowej. Wykazano również zwiększenie ryzyka raka gruczołów piersiowych oraz udarów mózgu podczas leczenia estrogenami. Spowodowało to zmianę podejścia do leczenia zastępczego i konieczność szukania innych skutecznych i bezpiecznych metod leczenia objawów towarzyszących kobietom po 40-50. roku życia.

DHEA – nowy pomysł na hormonalne leczenie zastępcze u kobiet

Do niedawna okres menopauzy wiązany był u kobiet tylko i wyłącznie z niedoborem estrogenów. Dziś wiemy, że objawy pogorszenia jakości życia i niekorzystne zjawiska metaboliczne, pojawiające się często już od 40. roku życia, związane są z niedoborem DHEA. Stężenie DHEA obniża się istotnie wraz z wiekiem, a badania nad efektami suplementacji DHEA wykazały korzystny wpływ na jakość życia, nastrój, metabolizm, a także zmniejszenie ryzyka powstawania niektórych nowotworów. Określenie DHEA „hormonem młodości” nie jest pozabawione racjonalnych podstaw.

Jak już wspomniano, u kobiet DHEA metabolizowany jest w tkankach docelowych, głównie do androgenów, tj. testosteronu, ale powstają także z niego estrogeny – estradiol i estron. Kierunek metabolizmu DHEA zależy od układu enzymatycznego jakim dysponuje dana tkanka i narząd. Narządy estrogenozależne (np. układ moczowo-płciowy, tkanka kostna) produkują głównie estrogeny, natomiast w ośrodkowym układzie nerwowym i w skórze z DHEA powstają głównie androgeny.

Wiele z objawów niedoboru DHEA jest podobnych do objawów niedoboru estrogenów, ale jak wspomniano, z DHEA u ko-

biet powstaje głównie testosteron. Opisano zespół niedoboru androgenów, charakteryzujący się zmniejszeniem libido, zmianami wstecznymi w obrębie skóry i włosów, a także obniżonym nastrójem.

Wiele prac wykazało, że u kobiet po menopauzie wyrównywanie niedoboru DHEA korzystnie wpływa na jakość życia, w tym także seksualnego. Poprawia się jakość skóry (skumulowany erekst estrogenno-androgenny), poprawia się nastrój, libido i zmniejszają niekorzystne objawy towarzyszące często stosunkom seksualnym. Efekt anaboliczny powstałego z DHEA testosteronu powoduje wzrost masy i siły tkanki mięśniowej, i zmniejszenie tendencji do upadków.

Wykazano również poprawę jakości snu leczonych pacjentek (sen „głębszy”, wydajniejszy), kobiety oceniały, że są bardziej zrelaksowane, dysponują większą energią i łatwiej znoszą stres.

Wykazano również, że DHEA nie wywiera estrogenopodobnego wpływu na błonę śluzową macicy. Odnotowano natomiast korzystny wpływ na nabłonek pochwy, co z klinicznego punktu widzenia wyraża się lepszym nawilżeniem pochwy i przeciwdziałaniem objawom dyspareunii (bolesnych stosunków).

Depresja

W Polsce objawy depresji stwierdza się u mniej więcej co piątego pacjenta szukającego pomocy u lekarza rodzinnego. Według szacunków WHO u 30% chorych z przewlekłymi zespołami bólowymi można rozpoznać depresję. U kobiet dodatkowym czynnikiem wywołującym depresję może być menopauza. Czy terapia DHEA może przynieść korzyści również u chorych na depresję kobiet po adrenopauzie? Wyniki pracy, w której oceniono leczenie DHEA kobiet i mężczyzn chorych na depresję opublikowano w 2005 roku. Leczenie trwało

6 tygodni, próba była podwójnie ślepa i kontrolowana placebo. Podstawową ocenę przeprowadzono „złotym standardem”, czyli badaniem nasilenia depresji według skali Hamiltona, ale wykorzystano też skalę Becka, Fariesa, Inwentarz Depresji Becka i zmodyfikowaną skalę dystymii Cornela oraz skalę oceny funkcjonowania seksualnego.

Leczenie DHEA znamienne, u obu płci, poprawiło punktację uzyskaną we wszystkich tych testach, zmniejszając nasilenie objawów depresji, poprawiając nastrój i funkcjonowanie chorych. Stwierdzono też poprawę libido. Odpowiedź na leczenie nie zależała od zmian hormonalnych – stężenia DHEA ani stężenia androgenów, do których ulegał on konwersji.

DHEA a osteoporoza

Ryzyko złamań u kobiet w wieku 60 lat wynosi 50%. Gęstość mineralna kości w dużym stopniu zależna jest od DHEA, bowiem androgenowe działanie DHEA korzystnie wpływa na jakość kości. U pacjentek z osteoporozą wyrównywanie niedoboru DHEA zwiększa gęstość kości, a zatem prawdopodobnie zmniejsza ryzyko złamań. DHEA stanowi atrakcyjną alternatywę dla leczenia estrogenami, zwłaszcza ze względu na odmienny mechanizm działania leku.

Bezpieczeństwo terapii

Leczenie estrogenami wiązało się z ryzykiem rozwinęcia raka macicy i gruczołów piersiowych. Stosując leczenie DHEA stwierdzono zanik endometrium bez wpływu na ryzyko raka macicy, a także wykazano, że kobiety z niższymi stężeniami DHEA częściej zapadają na raka piersi. Podobny związek wykazano pomiędzy DHEA a rakiem jelicita grubego.

U kobiet stosowanie DHEA powinno się rozpoczynać od dawki 5 mg dziennie. U większo-

ści pacjentek taka dawka jest wystarczająca do odtworzenia stężeń DHEA charakterystycznych dla młodych, zdrowych kobiet. Jeżeli efekty stosowania leku nie są wystarczające, można zwiększyć dawkę leku stopniowo do 25 dziennie. Przy dawce dobowej DHEA równej 25 mg u kobiet nie obserwowano ani nadmiernego przyrostu stężenia DHEA i DHEAS w surowicy, ani kumulacji pochodnych hormonów o działaniu androgennym. Opisywanymi działaniami niepożądanymi były zmiany skórne: łojotok, trądzik, niewielkiego stopnia hirsutyzm. Objawy te ustępowały szybko po odstawieniu dehydroepiandrosteronu lub zmniejszeniu stosowanej dawki. Nie odnotowano zmian krzepliwości krwi, wzrostu stężenia transaminaz, zmian w składzie morfotycznym krwi. W grupach leczonych DHEA przez rok lub dłużej nie odnotowano zwiększonej częstości raka piersi. Jednakże ze względu na potencjalną

możliwość nadekspresji aromatazy w niektórych guzach piersi, co powoduje nadmierne lokalne wytwarzanie estrogenów z androgenów, przed zleceniem substytucji DHEA należy zlecić badanie piersi (mammografia lub USG) w celu wykluczenia obecności guza. Z tych samych względów przebyte leczenie raka piersi jest przeciwwskazaniem do leczenia dehydroepiandrosteronem.

Dzięki temu, że pierwszymi objawami nadmiaru DHEA u kobiet są łatwe do zauważenia zmiany skórne, rzadko dochodzi do przekroczenia bezpiecznych dla układu krążenia stężeń DHEA w surowicy: lek jest odstawiany przez pacjentki po wystąpieniu wynikających zazwyczaj z przedawkowania łojotoku lub hirsutyzmu.

Podsumowanie

- Dehydroepiandrosteron (DHEA) jest słabym hormonem andro-

genowym wydzielanym przez korę nadnerczy.

- Niedobór DHEA występuje w wyniku naturalnego procesu starzenia, a nasila się zwłaszcza po menopauzie.
- Niedobór DHEA jest istotną przyczyną obniżenia nastroju i depresji, osteoporozy, otyłości, cukrzycy, a także obniżenia libido oraz pogorszenia jakości skóry i włosów.
- Wyrównywanie niedoborów DHEA u kobiet (w dawce 5-25 mg dziennie) jest bezpieczną i pozbawioną działań ubocznych metodą zapobiegania i leczenia procesów związanych ze starzeniem.
- DHEA zmniejsza objawy menopauzy, poprawia nastrój, sprawność fizyczną, libido, a także zmniejsza ryzyko osteoporozy.

Piśmiennictwo u autora