

T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

142344

POSTMENOPOZAL KADINLARDA DHEA-S'İN
DAVRANIŞI

(YAN DAL TEZİ)

DR. TANJU BEĞER



İSTANBUL-2004

GİRİŞ ve AMAÇ

Başlıca adrenal androjenleri olan androstenedion, dehidroepiandrosteron, 11 beta hidroksiandrostenedion ve DHEA-S salınımını ACTH kontrol eder. DHEA ve androstenedion, plazma kortizolü ve ACTH'ya uyumlu bir salınım ritmi gösterir, ACTH uyarılması ile miktarları artarken, glikokortikoid verilmesiyle azalır.

Adrenal androjenler periferde aktivitelerini kaybederken diğer yandan yine periferdeki metabolizmaları ile potent androjenlere dönüşürler. Adrenal kökenli DHEA-S ile, adrenal ve over kökenli DHEA karaciğer ve böbrekte DHEA-S'a dönüştükten sonra idrarla atılmaktadır. DHEA, androstenedion'a dönüşebilmektedir. (1).

Adrenal androjenlerden dehidroepiandrosteron (DHEA) ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) yaşlanmakla ve hatta bazı araştırmacılara göre menapoz analog olarak azalmaktadır. Özellikle yapılan hayvan deneylerinde yaşlılıkta adrenal androjen eksikliğinin düzeltilmesiyle daha genç bir immün sistemin sağlanabileceği, bilinç fonksiyonlarını güçlendireceği, kemik kütlelerinin idamesinin sağlanacağı ve insülin duyarlılığının artacağı varsayımı ile birçok çalışma yapılmıştır. Ne yazık ki DHEA replasmanı ile veriler henüz başlangıç safhasındadır. (1,2).

DHEA, tamamen adrenal korteksinin retiküler tabakasında yapılan 19 karbonlu bir androjendir. DHEA ve DHEA-S toplam olarak dolaşımda en fazla bulunan steroid hormonlarıdır. Ayrıca, çeşitli dokular, DHEA-S'ı aktif metaboliti olduğu DHEA'ya çeviren özgül DHEA-S sülfataz enzimi içermektedirler.

Yaşam boyunca DHEA ve DHEA-S salgılanması steroidlerin fizyolojik varlığının ifadesidir. DHEA-S düzeyleri fetal hayatta yüksektir, doğumda hızla düşer, çocukluk döneminde çok azalır, 6-8 yaşlarında yükselmeye başlar. Adrenal androjenlerdeki peripubertal artışına "Adrenarş" adı verilir. Zona retikularisin hiperplazisi ile eş zamanlı olarak ortaya

çıkar. DHEA-S yirmili yaşlarda en yüksek değerine ulaşır. 80'li yaşlarda bu değer % 10-15'ine kadar iner (2,3). DHEA-S'sin yaşla azalmasına Adrenopoz adı verilir. Kortizol'den bağımsız olup zona retikularisin gerilemesi ile paralellik gösterir. Adrenal androjenlerdeki yaşa bağlı büyük azalmanın, retikularis geninin ekspresyonu ve işlevinden çok, zona retikularis hücrelerinin azalması ile ilgili olduğu gösterilmiştir. (4).

Adrenopoz yaşlılığın basit bir fenomeni olarak düşünölmekten çok, yaşlılığa bağlı androjen eksikliğini temsil eden ve yaşlılarda hormon replasmanı tedavisinde DHEA'sın rolü üzerine odaklanmaya neden olan bir semptomdur .

DHEA'ın kardiyovasküler sistemdeki etkileri üzerine birbiri ile çelişkili verilerde DHEA'in kalbi koruduğuna dair bazı sonuçlar elde edilmiştir. Hızlandırılmış aterogenezli (aortanın başlangıçta balon ile hırpalanması) tavşan modelinde DHEA'sın verilmesinden sonra hastalık sürecinin geciktiğı gösterilmiştir. (5). Bunun ardından, bir diğör hızlandırılmış aterogenez modelinde (heterotopik kalp transplantasyonu yapılan) tavşanda aterogenezin DHEA ile azaldığı doğrulanmıştır. (6).

DHEA-S düzeyleri ile genç erkeklerdeki prematür myokard infaktüsleri arasında ters bir ilişki olduğu bildirilmiştir. (7). Anjiyografik olarak koroner arter hastalığı gösterilen erkeklerde ve kalp transplantasyonu sonrası hızlanmış ateroskleroz olan hastalarda düşük DHEA-S düzeyleri saptanmıştır. (8).

Rancho Bernardo, çalışması serum DHEA-S düzeylerinde 100 mikrogram/dl. artışın, birçok risk faktörü düzeltildikten sonra bile, toplam mortalitede %36 kardiyovasküler mortalitede %48 azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. (9). Ancak kadınlarda yüksek DHEA düzeyi ile kalbi koruyucu etki sağlanamamıştır. (10). Bu kohort çalışmasının daha sonra yapılan yeni değerlendirmesinde, erkeklerde yüksek DHEA'in değeri ile kalbin korunması arasında zayıf bir korelasyon bulmuştur. (11).

DHEA, yaşlanmış kalp üzerinde inotropik etkisi olduğu düşünölen serum insölin benzeri büyüme hormonu düzeyini artırarak yararlı etki gösterebilir. Ayrıca, DHEA anti-obezite ve insölin duyarlılığın artırması ile kalbe ikincil yoldan yararlı olabilir.

DHEA desteğinin, kemirgenlerde (12) ve köpeklerde (13) belirgin bir anti-obezite etkisi vardır. İnsanlarda yapılan çalışmalarda erkeklerde daha belirgin olan anti-obezite etkisi gösterilmiştir. Nestler'in çalışmasında, bir ay DHEA verilmesi, toplam ağırlıkta azalma ile birlikte yağsız vöcut kütlelerinde artışa yol açmıştır. (14).

DHEA etkisi, lipogenezis, , peroxisome proliferasyonu, mitokondriyal respirasyon, protein sentezi ve tiroid hormon fonksiyonu üzerinedir. Çalışmalar, DHEA'un anti-obezite fonksiyonunun sadece yağ sentez ve depolanmasını engellenme gibi basit bir yol olmadığını, pozitif enerji dengesini uyardan ziyade izoenerjik durumun idamesine katılan birçok yolu etkilemesi sonucu ortaya çıktığını düşöndörmektedir.

Yaşlanma ile yağsız vöcut kitlesindeki azalma, büyüme hormonunda (GH) ya da dolaşımdaki mediyatorü insölin benzeri büyüme faktörü 1'de (IGF-I) azalma ile korelasyon gösterir. Rekombinan GH (rGH) ile yapılan çalışmalar, yaşlılarda kas kütlelerinde ve gücünde artış göstermiştir. Ancak GH tedavisinin maliyeti tedaviyi engelleyici olabilir. DHEA, yağsız vöcut kütleleri üzerindeki yaşa bağılı etkiyi, IGF-I artırırken aynı zamanda IGF-I bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) düzeylerini azaltarak tersine çevirebilir. DHEA ile GH-IGF-I sistemindeki zayıflamayı izleyen kas kütlelerindeki azalma ilişkisinden ilk kez yaşlılara 50 mg/gün DHEA verilerek yapılan çalışmada söz edilmiştir. Bu çalışmada üç aylık bir tedaviden sonra, her iki cinste de önemli oranda serum IGF-I artarken, IGF PB-I oranı azalmıştır. (15).

Androjenisite ve glikoz intoleransı arasındaki ilişki, kısmen polikistik over sendromlu hastalarda, invivo testesteron düzeyleri ile insülin direnci arasındaki korelasyonu gösteren uzun süreli çalışma ile ortaya çıkarılmıştır.

Coleman ve arkadaşları, ilk defa DHEA'nın genetik olarak diabetik farelere verildiğinde terapötik etkisi olduğunu, obezitenin azaldığını, pankreas hücresi işlevinin düzeldiğini ve insülin duyarlılığının arttığını göstermişlerdir. (16). DHEA verilmesi aynı zamanda, streptozosin ile pankreas hücreleri yıkıma uğratılan normal farelerde diabetin şiddetini azaltmıştır. İnsanlarda DHEA-S ile insülin duyarlılığı arasındaki ilişkiyi bildiren yazılar anormal glikoz metabolizmasında bu steroidlerin rolü olduğunu düşündürmektedir.

İnsanlarda yaşlanma, immun sistem fonksiyonlarında azalma ile enfeksiyonlara, neoplazmaya ve otoimmun hastalıklara duyarlılığın artması ile karakterizedir.

Bu azalma, "İmmunosenesens" diye de adlandırılır. T hücre cevabındaki azalma ve genç Th1'den yaşlı Th2 fenotipine geçişle birlikte interlökin-2 (IL-2) ve interferon-a düzeylerinde azalma yanında IL-4 IL-6 ve IL-10 artışı ile yansıtılır. (17)

Ayrıca kemirgenlerde DHEA, pnömokok ve hepatit izoimmünisasyonunda yaşlanmaya bağlı azalmayı yok eder. Bu şekilde, kemirgenleri viral ve paraziter enfeksiyonlara karşı korur (18). Yaşlanmış farelerde yapılan çalışmalarda, Th2 sitokinlerinden, IL-2 ve IL10 daki azalmanın DHEA-S verildikten sonra normal erişkin düzeylerine çıktığını göstermişlerdir. (19).Hayvanlarda aynı zamanda oto-antikorlarda ve B lenfosit aktivitesinde de azalma olmuş, bu da, immunosenesensin karakteristik bulgusu olan aşırı antikor cevabının düzelmesi ile

gösterilmiştir. Kemirgenlerde DHEA'un bağışıklığı düzenleyici etkisi, retrovirus enfeksiyonuna maruz kalan farelerde izlenmiş, Th1 sitokinler, IL-2 ve interferon-a düzeylerinde görülen retroviruslara bağlı azalmayı engellerken, aşırı IL-6 ve IL-10 üretimi baskılanmıştır. T ve B lenfosit fonksiyonlarının her ikisinin de bütünlüğü retrovirus enfeksiyonuna rağmen bozulmamıştır. (20).

Hayvan çalışmalarının sınırlamalarına rağmen, insanlarda yapılan bir çok çalışmada DHEA'in bağışıklığı artırıcı etkisi görülmüştür. Düşük DHEA-S düzeyi ile HIV enfeksiyonu olan hastalarda ilişki düşünülmüştür. Düşük DHEA düzeyleri, yüksek HIV RNA yükü ile düşük CD4-T lenfosit sayısı ile birlikte ve ilerlemiş immun supresyon ve kaşeksi belirleyici olarak bulunmuştur. (21). Bu korelasyon, romatoid artrit (22), dev hücreli arterit (23) sistemik lupus eritramatosis (24) ve pemfigus (25) gibi immunité bağlantılı durumlarda bulunmuş, immunité ile ilgili olmayan durumlarda (osteoartrit, primer fibromiyalji, psoriasis) korelasyon bulunmamıştır. Ayrıca düşük DHEA düzeyleri, prematür over yetersizliğinde de görülmüş fakat sadece otoimmün etyolojisi olan olgularda saptanmıştır. (26).

Fizyolojik DHEA replasmanın immunitéyi artırıcı etkisini gösteren klinik veriler de vardır.

DHEA'in kemik metabolizmasına olan etkisi iki gözlemlerle ortaya konmuştur; yaşlanma ile birlikte DHEA-S düzeyleri ve kemik kütlelerine paralel olarak azalmış ve uzun dönemli glikokortikoid tedavisi görülenlerde ciddi osteoporozun görülmesinde DHEA düzeyleri düşük bulunmuştur. Bazı çalışmalar çok yaşlılardaki düşük DHEA-S düzeyleri ile kemik kaybı arasında ilişki bulmuşsa da, diğer çalışmalar bunu desteklememiştir. İnsan osteoblast hücre kültüründe DHEA'in mitojenik etkisi vardır ve transforme edici büyüme

faktörü ile androjen reseptörü bağlantısı ile etki ettiği gösterilmiştir. (27). Bu etki, 5 alfa redüktaz ya da 3 beta hidroksisteroid dehidrogenaz inhibihasyonu ile bloke olmaz. Bu da, direkt bir DHEA etkisini ya da DHEA'nın delta-5metabolitleri tarafından bağlanarak bir etki gösterir.

Son zamanlarda yapılan in vitro çalışmalar DHEA'nın kemik büyüme ve farklılaşmasında 1.25 dihidroksi vitamin D3 etkisini önemli oranda artırdığını göstermektedir. (28).

Önceleri yapılmış olan hayvan deneylerinde DHEA'nın bilinç ve ruh halini düzeltereğine dair veriler mevcuttu. Özellikle farelerde steroid'in labirent deneylerinde performansı artırdığını ve hafıza üzerine yararlı etkisi olduğunu ve hatta anksiyeteyi azalttığı gösterilmiştir. (29). İn vitro çalışmalarla DHEA'nın GABA reseptör kapısı olan klorid kanalı düzenleyerek dopamin salımını uyararak güçlü bir nörotransmitter düzenleyici görevi gördüğü düşünülmektedir. Bu bulgular, DHEA ve DHEA-S düzeylerinde yaşa bağlı azalma ile nörotransmitterleri uyararak mental kapasitenin azalmasına neden olabileceği yorumunu getirebilir. Klinik olarak DHEA-S düzeylerinin Alzheimer hastalarında ve serebrovasküler demansta azaldığı saptanmıştır. (30).

DHEA'nın sayısız yararlarına karşı güvenilirlik profili ortaya konmamıştır. Uzun süreli kullanımında karşılanabilecek yan etki konusunda da bilgiler yetersizdir. Hayvan deneylerinde görülebilen advers olaylarının başında , prostat kanser hücre dizisinin uyarılması (31), glikokortikoid etki (32) ve serbest radikallere bağlı akciğer kanserindeki artış sayılabilir.

Ayrıca, oral DHEA'un kemirgenlerde açık ve güçlü hepatik etkisi vardır. Buna bağlı olarak, karaciğerde büyüme, renk değişikliği ve hepatik enzimlerde artma saptanmıştır. (34). Yüksek dozda DHEA'ın kronik kullanımı ile sıçanlarda hepatokarsinojen etki görülmüştür. (35). İnvitro ve hayvan verilerinde karsinojenik etkisi görülmüş olmasına rağmen insan çalışmalarındaki veriler henüz yetersizdir. İnsanlarda benign prostat hipertrofinde ve subklinik prostat kanserinde klinik tabloyu daha da kötüleştirdiği gösterilmiştir.

Bu çalışmada amaç, postmenopozal kadınlarda DHEA-S seviyesi ile lipid parametreleri, antropometrik ölçümler, insülin, IGF-I arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.



HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmaya toplam 57 adet postmenapozal kadın hasta dahil edildi . 57 vakanın 15 ' i (% 26.3) 46 – 60 yaş arası , 24 ' ü (% 42.1) 60 – 70 yaş arası ve 18 ' i (% 31.6) 70 yaş üzeri postmenapozal kadınlardı . 60 yaş üzeri vakalar İ . Ü . C . T . F İç Hastalıkları ABD Geriatri polikliniğine , 60 yaş altı vakalar ise İ . Ü . C . T . F . İç Hastalıkları Genel Dahiliye polikliniğine başvuran postmenapozal kadınlardı .

Bütün olguların boy , kilo , bel ve kalça çevresi gibi antropometrik ölçümleri tamamlandı . Ağırlık baskül ile , boy ise mezura ile ölçüldü ve bu ölçümler hastanın ince giysileri üzerinde , ayakkabısız ve açken yapıldı .

Bel ve kalça çevresi ölçümleri elastik olmayan bir mezura ile , hastalar ayakta durur pozisyonda iken yapıldı . Bel çevresi kotsalar ve prosessus spina iliaka anterior superior arasındaki en dar çap olarak , kalça çevresi ise trokanter major üzerinde arkada gluteus maksimusların en çıkıntılı yerinden ve önde symphysis pubis üzerinden geçen en geniş çap olarak gerçekleştirildi . Body Mass Indeks ' i (BMI) kg / boy (m²) olarak hesaplandı .

Hormon replasman tedavisi gören vakalar çalışma dışı bırakıldı .

Çalışma grubuna alınan olgularda anamnez ve fizik muayene tamamlandıktan sonra çeşitli demografik (yaş , sistolik ve diyastolik kan basınçları , sigara , alkol öyküsü , aile öyküsü) ve antropometrik özellikleri kaydedildi .12 saatlik açlığı takiben ; DHEA – S , IGF – I , insülin , homosistein , ürik asit , açlık kan şekeri , total kolesterol , trigliserid , LDL , HDL , fibrinojen tayini için kan örneği alındı . Çalışmaya dahil edilen vakaların tümünden 24 saatlik idrar toplanarak glomerul filtrasyon hızı ve mikroalbuminüri varlığı araştırıldı .

Çalışmaya alınanların anamnezlerinde geçirilmiş myokard infarktüsü öyküsü olanlar , antiiskemik tedavi alıyor olanlar (iskemik kalp hastalığı varlığı tespit edilmiş olarak

başlanmış olması şartıyla) , EKG ‘ leri ve semptomları ile iskemik kalp hastalığı tespit edilmiş olanlar pozitif olarak kabul edildi .Benzer kriterler hipertansiyon varlığı için de araştırıldı .

Osteoporoz mevcudiyeti Dexa (dual X ışını absorbsiyometri) ile gösterildi . Dexa ‘sı T skoru $> - 2.5$ olanlar osteoporoz olarak kabul edildi .

İstatistiksel yöntemlerden Anova , Chi – Square , Mann – Whitney Test , Independent Samples Test ve T – Test kullanıldı .

BULGULAR

Toplam 57 adet postmenapozal kadının % 26.3 ‘ ü 46 – 60 yaş arası , % 42.1 ‘ i 60 – 70 yaş arası ve % 31.6 ‘ sı ise 70 yaş üzeri idi . Çalışmaya dahil edilen en genç vakamız 46 , en yaşlı vakamız ise 84 yaşında idi .

Tüm yaş grupları ve antropometrik , hormonal ve biokimyasal değerleri Tablo I , II ve III ‘ de gösterilmiştir .

Tüm yaş grupların arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenen bulgular şunlardı : Glomerul filtrasyon hızı (GFR) yaş ilerledikçe anlamlı olarak azalmıştı . ($p = 0.044$) ; farklılık < 60 ile 70 yaş üzeri grup arasındaydı) .

DHEA – S düzeyleri yaş ilerledikçe istatistiksel yönden anlamlı olacak şekilde azalıyordu . ($r = -0.287$; $p = 0.032$) .

İskemik kalp hastalığı pozitif olan olgularda ($n = 17$) DHEA – S düzeyleri 40.10 ± 21.87 mikrogram / ml iken , iskemik kalp hastalığı negatif olan olgularda ($n = 40$) DHEA – S düzeyleri 74.34 ± 38.39 mikrogram / ml idi . Bu değerler ile iskemik kalp hastalığı olan ve olmayan olgularda DHEA – S seviyeleri istatistiksel yönde anlamlı olarak farklı bulundu . (p

= 0.039) . DHEA – S seviyeleri azaldıkça , iskemik kalp hastalığı görülme oranı artmaktaydı..

Hipertansiyonu bulunan vakaların DHEA – S seviyeleri (n = 41) 66.62 ± 33.07 mikrogram / ml , hipertansiyonu olmayan vakaların (n = 16) DHEA – S seviyeleri ise 80.80 ± 48.95 mikrogram / ml olarak tespit edildi . İstatistiksel yönden anlamlı olmasa da (p = 0.062) , DHEA – S düzeyleri azaldıkça hipertansiyonun ortaya çıkma olasılığı artmaktaydı .

57 postmenapozal kadın vakanın 31 ' inde (% 54) osteoporoz mevcut olup , 26 ' sında (% 46) osteoporoz saptanmadı . DHEA – S ortalamaları (n = 26) 75.70 ± 34.54 mikrogram / ml , osteoporozu olmayan vakaların DHEA – S ortalamaları ise (n = 31) 66.61 ± 41.28 mikrogram / ml olarak bulundu . Aralarında istatistiki olarak anlamlılık saptanmadı.(p > 0.05)

DHEA – S ile IGF – I düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı bir ilişki vardı .(r = 0.318 ; p = 0.040) . DHEA – S azaldıkça IGF – I ' de azalmaktaydı .

IGF – I ile yaş arasında ise istatistiksel yönden anlamlı negatif bir ilişki vardı . Yaş arttıkça IGF – I anlamlı olarak azalmaktaydı . (r = -0.310 ; p = 0.028) .

IGF – I ile hipertansiyonu olan ve olmayan olgular karşılaştırıldığında istatistiksel yönden anlamlı bir sonuç izlenmedi . Hipertansiyonu pozitif olan olguların IGF – I değerleri (n = 41) 96.17 ± 100.33 ng / ml , hipertansiyonu olmayan olguların IGF değerleri ise (n = 16) 159.13 ± 46.55 ng / ml idi. (p > 0.05) .

İskemik kalp hastalığı olan ve olmayan olguların IGF – I değerleri ise şöyleydi . İskemik kalp hastalığı olan 17 olgunun IGF – I değerleri 131.22 ± 142.23 ng / ml , iskemik kalp hastalığı olmayan (n = 40) olguların IGF – I değerleri ise 111.51 ± 103.51 ng / ml idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu . (p > 0.05) .

DHEA – S düzeyleri ile total kolesterol , trigliserid , LDL ve HDL arasında istatistiksel yünden anlamlı bir ilişki saptanmadı . ($p > 0.05$) . İstatistiksel yünden anlamlı değildi ama DHEA – S düzeyleri arttıkça fibrinojen düzeylerinde de artış gözlenmekteydi . ($p = 0.062$) .

Postmenapozal 57 vakamızda insülin seviyeleri incelendiğinde ise yaş ile anlamlı bir ilişki saptanmadı . ($p > 0.05$) . İnsülin seviyeleri arttıkça BMI ve bel çevresi ortalamaları da istatistiksel yünden anlamlı olacak şekilde yükselmekteydi . (insülin ve BMI için $r = 0.406$; $P = 0.005$, insülin ve bel çevresi için $r = 0.370$; $p = 0.029$) .



Tablo I : Yaş gruplarına göre antropometrik ölçümler

		Mean	Std. Deviasyon	Minimum	Maksimum
BMI	<60	27,1533	4,7117	21,50	35,20
	60-70	27,8182	3,7473	20,80	38,00
	70+	28,8929	4,3020	22,00	36,50
	Total	27,9176	4,1679	20,80	38,00
BEL	<60	89,9167	12,3101	71,00	105,00
	60-70	92,6667	10,6716	76,00	116,00
	70+	99,5000	11,6251	84,00	117,00
	Total	93,2368	11,6258	71,00	117,00
KALÇA	<60	106,0000	9,7701	84,00	116,00
	60-70	98,8333	25,6544	,00	117,00
	70+	108,0000	9,8851	95,00	126,00
	Total	102,7105	19,0672	,00	126,00

Tablo II : Yaş gruplarına göre hormonal değerler

		Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
DHEA.S	<60	76,8936	46,9601	13,45	162,50
	60-70	75,5779	31,2537	21,82	143,00
	70+	59,2950	39,3599	4,45	143,70
	Total	70,6730	38,3572	4,45	162,50
IGF.1	<60	157,8889	142,7327	26,00	461,00
	60-70	115,2778	96,1309	26,00	304,00
	70+	76,2667	68,9508	26,00	258,00
	Total	110,4762	101,7937	26,00	461,00
C.PEPTID	<60	1,5267	1,4560	,50	5,30
	60-70	1,2356	,3641	,70	2,20
	70+	2,0600	2,9464	,70	10,88
	Total	1,5432	1,7295	,50	10,88
INSÜLIN	<60	7,9143	7,0934	4,10	32,00
	60-70	9,6636	8,5292	3,00	39,00
	70+	11,4250	8,3263	4,20	32,00
	Total	9,7346	8,0610	3,00	39,00

Tablo III : Yaş gruplarına göre biyokimyasal parametreler

		Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
KOLESTER	<60	228,6000	45,0552	176,00	356,00
	60-70	236,7500	35,6788	167,00	310,00
	70+	221,1176	34,9909	150,00	263,00
	Total	229,8214	38,0789	150,00	356,00
TG	<60	112,6000	57,0786	45,00	288,00
	60-70	135,0417	45,7208	50,00	267,00
	70+	114,3529	39,5221	48,00	184,00
	Total	122,7500	47,6831	45,00	288,00
LDL	<60	143,5333	36,8120	92,00	247,00
	60-70	155,6667	31,3017	94,00	216,00
	70+	143,7059	32,1262	82,00	199,00
	Total	148,7857	33,0315	82,00	247,00
HDL	<60	58,8467	16,5589	38,00	97,00
	60-70	55,4167	15,0735	35,00	86,00
	70+	55,8824	8,3657	43,00	71,00
	Total	56,4768	13,6858	35,00	97,00
FIBRİNOG	<60	391,5455	185,4521	217,00	917,00
	60-70	396,9048	118,0114	203,00	631,00
	70+	377,0000	76,7231	253,00	555,00
	Total	389,2979	124,0974	203,00	917,00
GFR	<60	80,8571	27,2929	45,00	140,00
	60-70	64,8182	27,4046	22,00	149,00
	70+	57,6250	18,8498	32,00	87,00
	Total	66,9231	26,1907	22,00	149,00
MIKROALB	<60	10,5385	5,9247	5,00	23,00
	60-70	12,2105	8,9789	5,00	40,00
	70+	16,2941	18,3874	5,00	85,00
	Total	13,1837	12,5460	5,00	85,00
HOMOSİT	<60	10,1083	7,1294	2,00	28,00
	60-70	7,5284	4,3547	,34	14,50
	70+	11,3214	7,2252	,30	29,00
	Total	9,3964	6,2219	,30	29,00
AKŞ	<60	102,0667	11,2343	81,00	117,00
	60-70	98,1250	12,2840	68,00	119,00
	70+	96,3529	13,6196	79,00	124,00
	Total	98,6429	12,4147	68,00	124,00
Ü.ASİT	<60	4,4538	1,1340	2,40	6,10
	60-70	4,4522	,9322	2,60	6,50
	70+	4,2124	1,4449	,41	6,70
	Total	4,3757	1,1487	,41	6,70

TARTIŞMA

Günümüzde elimizde olan başlangıç verilerine dayanarak DHEA – S ‘ın çok farklı etkilere sahip olabileceği düşünülmektedir . DHEA – S ‘ ın hayvan modellerinde belirgin olan kalbi koruyucu etkisi , epidemiyolojik incelemelerde her zaman doğrulanmamıştır .

Çalışmamızda DHEA – S seviyeleri yaş ile anlamlı olarak azalmaktaydı ve DHEA – S seviyeleri (aynı yaş grupları içinde incelendiğinde) azaldıkça , iskemik kalp hastalığı görülme olasılığı anlamlı olarak artmaktaydı .

Literatür incelendiğinde kan basıncı ve kardiyovasküler hastalık görülme riski postmenapozal kadınlarda DHEA – S seviyeleri ile alakalıydı (36) . Bizim bulgularımız da bu literatürler ile uyumluydu . Yine postmenapozal kadınlarda bazı kardiyovasküler risk faktörleri ile alakalı olarak karotid arter duvar kalınlığı ölçülerek , endojen androjen seviyeleri arasındaki ilişki incelenmiş ve normal endojen androjen düzeyleri ile karotid arter ateroskleroz riski düşüklüğü tespit edilmiştir (37) . Ayrıca fertil kadınlarda da anjiyografik olarak tespit edilen koroner ateroskleroz vakalarında plazma DHEA – S seviyeleri normal koroner arterli kadınlardan daha düşük bulunmuştur (38) .

DHEA – S ‘ ın antiaterojenik etkisi in vitro ve tavşanlarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir . DHEA – S suplemantasyonu ile kolesterolü yüksek beslenme veya heterotopik kardiyak transplantasyon sonrası gelişecek olan aterosklerozdan korunma yoluna gidilmiştir (6) . Bütün bu bulgular , normal DHEA – S seviyelerinin menapozda vasküler koruyucu olarak rol aldığını göstermektedir .

Erkekler ve kadınlar yaşlanma ile görülen ciddi endokrin ve nöroendokrin fizyolojik değişikliklere uğrarlar . Gerçekten menapozal süreçte fizyolojik over yetmezliği ve birtakım organlarda fonksiyonel değişimler ortaya çıkar (ürogenital sistem , cilt , kardiyovasküler

sistem ve kemikler gibi) . Hipoöstrojenik negatif etkiler bir çok kadında hormon replasman tedavisi ile kısmen de olsa düzeltilebilmektedir . Yine östrojen gibi DHEA – S seviyeleri de menapozdan sonra daha anlamlı olarak azalmaktadır , yalnız bu azalma östrojene göre daha ılımlı ve derecelidir . DHEA – S suplemantasyonu ile ciddi endokrin , endokrin ,metabolik ve fizyolojik parametrelerin hem erkek , hem de kadınlarda düzenlenebildiği gösterilmiştir (39, 40) , yine de tüm çalışmalarda veriler aynı yönde değildir .

Yaşlanan kadınlarda anlamlı olarak DHEA ve DHEA – S üretim oranı giderek anlamlı olarak azalır ve bu 17 , 20 desmolase enzimatik aktivasyonunun azalmasıyla ilişkilidir (41) .

DHEA – S adrenal steroidlerin en çok üretileni olup , periferde daha güçlü androjenler olan testosteron ve dihidrotestosterona dönüşür .

Literatür bulgularına ek olarak Nestler ‘ in vaka – kontrol çalışmasında DHEA – S seviyeleri ile kardiyovasküler hastalık arasında erkeklerde ilişki bulunmuştur (14) . Prospektif kohort çalışmasında yüksek DHEA – S düzeyleri ile düşük kardiyovasküler hastalık ilişkisi orta yaşlı erkeklerde ortaya konmuştur , fakat kadınlarda bu ispatlanmamıştır (43) . Buna rağmen Bruneck ‘ in prospektif çalışmasında DHEA – S ile karotid arter ateroskleroz gelişimi arasında (867 vakanın 5 yıllık incelemesinde) bir birliktelik gösterilememiştir (44) .

DHEA – S ‘ in pozitif kardiyak etkilerinin kısmen lipid profillerindeki değişimlerle ilgili olduğu öne sürülmüştür . Rancho Bernardo kohortundaki kadınlarda yüksek DHEA – S ile artmış HDL arasında önemli bir ilişki olduğu bulunmuştur (10) . Nestler ve arkadaşları , kısa süreli yüksek doz DHEA verilen genç erkeklerde LDL ‘ de önemli bir azalma saptamışlardır (14) . Ancak bunu izleyen çeşitli nüfus gruplarında yapılan DHEA replasmanı klinik çalışmalarında , daha fizyolojik dozlarda bile sabit bir lipoprotein etkisi olmadığı , hatta zararlı etkiler görülebileceği gösterilmiştir . Barnhart ve arkadaşları , perimenapozal

kadınlarda 3 ay süreyle verilen oral DHEA (50 mg / dl) ile de total kolesterol ve HDL ' de artan bir düşme gözlemiştir (45) . Ancak 12 aya kadar oral ya da topikal DHEA kullanılan yeni çalışmalarda LDL , HDL , ya da total kolesterol düzeylerinde önemli bir değişiklik olmamıştır . Bunlara göre sonuçta DHEA – S ' ın kalbi koruyucu etkisi varsa , kararlı lipoprotein değişiklikleri yoluyla olmamaktadır .

Bizim çalışmamızda da DHEA – S seviyelerindeki azalma ile iskemik kalp hastalığı görülme riskinde artış gözlemledik , ancak DHEA – S düzeyleri ile total kolesterol , trigliserid , HDL ve LDL düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı bir ilişki saptayamadık . Ancak çalışmaya aldığımız vakalar geriatri polikliniğinde düzenli olarak takip edilmekte olup , her üç aylık rutin kontrollerinde eğer lipidlerinde anlamlı ve riskli yükseklik saptanırsa tedavi almakta olduklarından , bu değerlendirmenin anlamsız olacağı kesindir .

DHEA – S ' ın iskemik kalp hastalığı oluşması üzerine koruyucu etkisini oluşturan mekanizmalar arasında fibroblast ya da damar düz kasları üzerinde çoğalmayı engelleyici etkisi , trombosit agregasyonunu azaltması ya da fibrinolizi artırması da sayılabilir (46) . DHEA – S aynı zamanda , yaşlanmış kalp üzerinde inotropik ajan olma ihtimali olan , serum insülin benzeri büyüme hormonu (IGF – I) düzeylerini artırarak da yaralı etki gösterebileceği ileri sürülmüştür (47) . Gerçekten bizim çalışmamızda da DHEA– S seviyeleri ile IGF – I seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olan pozitif bir korelasyon tespit ettik .

IGF ' ler , insülin benzeri metabolik etkileri olan , iskelet ve kas dokularındaki protein sentezinde ve büyüme hormonunun (GH) anabolik etkilerinde mediatör olarak rol alan büyüme faktörleridir . GH ' un etkisi altında karaciğerde sentezlenen IGF ' lerin , IGF – I ve IGF – II olmak üzere iki temel formu vardır (48) .

1992 yılından itibaren yapılan çalışmalarda GH ile birlikte IGF – I ' in kalp gelişimi ve hipertrofinin regülasyonu ile ilişkisi olan bir dizi olaylar içinde yer aldıkları , kardiyovasküler

hastalıklarla ve risk faktörü olan hipertrigliseridemi , hiperinsülinemi , obezite ve bozulmuş glukoz toleransı ile ilişkileri olduğu ifade edilmektedir (49) .

DHEA – S ‘ in anti-obezite ve insülin duyarlılığını artırıcı etkileriyle kalbe ikincil yollardan yararlı olabileceği de düşünülebilir . Nestler ‘ in çalışmasında bir ay DHEA verilmesi , toplam ağırlıkta azalma ile birlikte yağsız vücut kitlesinde bir artışa yol açmıştır (14) . Ancak aynı popülasyonda ya da şişman erkeklerde yapılan diğer başka iki çalışma bu sonuçları desteklememektedir (50 , 51) . Yine 12 aylık topikal DHEA tedavisinden sonra postmenapozal kadınlarda vücut ağırlığında , BMI ‘ inde ya da bel / kalça oranında hiçbir etki gösterilememiş , sadece cilt altı yağlar % 10 azalmıştır (52) .

Biz vakalarımızın BMI ve bel / kalça oranlarında DHEA – S ile anlamlı bir ilişki saptayamadık , ama belki de daha ayrıntılı olarak BMI ölçümünü değil , vücut yağ ve kas oranı hesaplanırsa , daha değerli bilgiler elde edebilirdik .

DHEA – S ‘ in kardiyoprotektif ikincil etkisi insülin duyarlılığını artırmak yoluyla da olabilir . İnsanlarda DHEA – S ve insülin duyarlılığını birbirine bağlayan bildiriler , anormal glukoz metabolizmasında bu steroidin rolü hakkında umut vermektedir . Schriock ve arkadaşları hem normal , hem de hiperandrojenik kadınlarda DHEA – S ve insülin düzeyleri arasında ters bir korelasyon bulmuşlar , ancak testosteron ve insülin düzeyleri arasında pozitif bir ilişki saptamışlardır (53) .

Bu çalışmamızdaki postmenapozal 57 kadında , insülin ile DHEA – S düzeyleri arasında negatif yönde bir korelasyon vardı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi . ($p > 0.05$) . Ancak insülin seviyeleri ile BMI ve bel çevresi arasında kuvvetli pozitif bir korelasyon vardı . ($p < 0.05$) . Yalnız yapılan tüm çalışmalar DHEA – S ‘ in insülin duyarlılığını anlamlı olarak azalttığı yönünde değildir . Morales , kadın ve erkeklerde DHEA kullandığında insülin duyarlılığını arttırıcı etkisinin olmadığını göstermiştir (15) . Yine yaşlı

kadınlarda 6 ay süreyle 25 mg / gün oral mikronize DHEA kullanılmış ve insülin duyarlılığında önemli bir değişim saptanmamıştır (55) .

Sonuç olarak , yaşlanma ile birlikte endokrin sistemde oluşan bir takım fizyolojik değişiklikler olduğu kesindir . Bu fizyolojik değişikliklere müdahale etmek ne dereceye kadar doğru , ne dereceye kadar yanlıştır . Daha ayrıntılı ve dikkatli planlanmış çalışmalar ile daha net sonuçlara varmak , oluşabilecek yan etkileri daha iyi incelemek ve belki de belli sınırlarda yaşlanmaya saygı göstermek daha doğru olacaktır .



ÖZET

DHEA-S'in yaşlanma ile azalması ve bu azalmanın sistemik etkileri halen tartışılmaktadır. Bizde 57 adet postmenopozal kadında DHEA-S seviyeleri ile demografik, antropometrik hormonal ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiyi araştırdık. Çalışmamızda DHEA-S seviyesindeki azalma ile iskemik kalp hastalığı görülme riski arasında artış olduğu, ancak DHEA-S düzeyleri ile total kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Ayrıca DHEA-S seviyeleri ile IGF-1 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon görüldü.

Postmenopozal kadınlarda insülin ile DHEA-S düzeyleri arasındaki negatif yönden korelasyon görüldü, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P>0.05$). İnsülin seviyesi ile BMI ve bel çevresi arasında kuvvetli pozitif korelasyon vardır ($P<0.05$).

ABSTRACT

The decrease of DHEA-S with ageing and its consequences are not yet clear.

We have studied the reduction between DHEA-S level and demographic anthropometric, hormonal and biochemical postmenopausal on 57 women in postmenopause.

Our study showed a positive relation between decrease in DHEA-S levels and increased in the risk of ischemic heart disease, but no statistically significant result in connection with the relation between DHEA-S and total cholesterol, triglycerid, HDL and LDL levels was found.

We have observed a statistically significant correlation between the level of DHEA-S and IGF-1. A negative correlation between insulin and DHEA-S level in postmenopausal women. However, it was also observed, yet it was not statistically significant ($P > 0.05$)

There was a strong positive correlation between insulin and BMI and waist circumference ($P < 0.05$)

KAYNAKLAR

- 1 – Oberbeck R , Benschop RJ , Jacobs R , et al . Endocrine mechanism of stress – induced DHEA secretion . J Endocrinol Invest 1998 ; 21 : 148 -153 .
- 2 – Orentreich N , Rizer RL , Vogelman JH . Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood . J Clin Endocrinol Metab 1984 ; 59 : 551 – 555 .
- 3 – Mortola J , Yen SSC .The effects of dehydroepiandrosterone on endocrine – metabolic parameters in postmenopausal women . J Clin Endocrinol Metab 1990 ; 71 : 696 – 704 .
- 4 – Endoh A , Kristiansen SB , Casson PR , Buster JE , Hornsby PJ . The zona reticularis in the site of biosynthesis of dehydroepiandrosterone sulfate in the adult human adrenal cortex , resulting from its low expression of 3 – hydroxysteroid dehydrogenase . J Clin Endocrinol Metab 1996 ; 81 : 3558 – 3565 .
- 5 – Gordon GB , Busch DE , Weisman HF . Reduction of atherosclerosis by administration of dehydroepiandrosterone . J Clin Invest 1988 ; 82 : 712- 720 .
- 6 – Eich DM , Nestler JE , Johnson DE , Dworkin GH , Ko D , Wechsler A , et al . Inhibition of accelerated coronary atherosclerosis with the dehydroepiandrosterone in the heterotopic rabbit model of cardiac transplantation . Circulation 1993 ; 87 : 261 -269 .
- 7 – Mitchell LE , Sprecher DL , Brocki IB , Rice T , Laskerzewski PM , Rao DC . Evidence for an association between dehydroepiandrosterone sulfate and nonnatal premature myocardial infarction in males . Circulation 1995 ; 89 : 89 – 93 .

- 8 – Herrington DM , Gordon GB , Achuff SC , Weisman HF , Kwiterovich PO , et al . Plasma dehydroepiandrosterone and dehydroandrostosterone sulfate in patients undergoing coronary angiography . J Am Col Cardiol 1990 ; 16 : 862 – 870 .
- 9 – Barrett – Cornor E , Khaw T , Yen SSC . A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate , mortality and cardiovascular disease . N Eng J Med 1986 ; 315 : 1519 – 1524 .
- 10 - Barrett – Cornor E , Khaw KT . Absence of inverse relation of dehydroepiandrosterone with cardiovascular mortality in postmenopausal women . N Eng J Med 1987 ; 317 : 711
- 11 – Barrett – Cornor E , Goodman Gruen D . The epidemiology of DHEA – S and cardiovascular disease . Ann NY Acad Sci 1995 ; 774 : 259 – 270 .
- 12 – Cleary MP . The antiobesity effects in dehydroepiandrosterone in rats . Proc Soc Exp Biol Med 1991 ; 196 : 8 – 16 .
- 13 – MacEwev EG , Kurzman ID . Obesity in the dog : role of the adrenal steroid dehydroepiandrosterone (DHEA) . J Nutr 1991 ; 121 : S51 – S55 .
- 14 – Nestler JE , Barlascini CO , Clore JN , Blackard WG . Dehydroepiandrosterone reduces low density lipoprotein levels body fat bu does ont alter insuline sensitivity in normal men . J Clin Endocrinol Metab . 1998 ; 66 : 57 – 61 .
- 15 – Morales AJ , Nolan JJ , Nelson JC , Yen SSC . Effects of replacement dose of dehydroepiandrsteron in men and women of advancing age .J Clin Endocrinol Metab 1994 ; 78 : 1360 -1367 .
- 16 – Coleman DL , Leiter EH , Schwizer RW . Therapeutic effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) in diabetic mice . Diabetes 1982 ; 31 : 830 -833 .

17 – Daynes RA , Dudley DJ , Areneo BA . Regulation of murine lymphokine production in vivo : dehydroepiandrosterone is a natural enhancer of interleukin 2 synthesis by hepler T cells . Eur J Immunol 1990 ; 20 : 793 – 802 .

18 – Aareno BA , Woods II ML , Daynes RA . Reversal of the immunosenescent phenotype by dehydroepiandrosterone : hormon treatment provides an adjuvant effects on the immunization of aged mice with recombinant hepatitis B surface antigen . J Infect Dis 1993 ; 167 : 830 -840 .

19 – Spencer NF , Norton SD , Harrison LL , et al . Disregulation of IL – 10 production with aging : possible linkage to the aged – associated decline in DHEA and its sulfate derivative . Experi Gerontol 1996 ; 31 : 393 – 408 .

20 – Araghi Nignam M , Liang B , Zhang Z , et al . Modulation of immune dysfunction durin murine leukaemia retrovirus infection of mice by dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA – S) . Immunology 1997 .

21 – Merrill R , Harrington G , Sunderland T . Plasma dehydroepiandrosterone levels in HIV infection . J Am Med Assoc 1989 ; 261 : 1149 .

22 – Deighton CM , Watson MJ , Walker DJ . Sex hormones in postmenopausal HLA – identical rheumatoid arthritis discordant sibling pairs . J Rheumatol 1992 ; 19 : 1663 – 1667 .

23 – Nilsson E , de la Torre B , Hedman M . et al . Blood dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA – S) levels in polymyalgia rheumatic / giant cell arthritis and primary fibromyalgia . Clin Exp Rheumatol 1994 ; 12 : 415 – 417 .

24 – Jungers P , Nahoul K , Pisseier C , et al . Low plasma androgens in women with active or quiscent systemic lupus erytematosis . Arthritis Rheum 1982 ; 30 : 241 – 248 .

- 25 – de la Torre B , Fransson J , Scheynius A . Blood dehydroepiandrosterone (DHEA – S) levels in pemphigoid / pemphigus and psoriasis . Clin Exp Rheumatol 1995 ; 13 : 345 – 348 .
- 26 – Doldi N , Belvisi L , Bassan M . et al . Premature ovarian failure : steroid synthesis and autoimmunity . Gynecol Endocrinol 1998 ; 12 : 23 – 28 .
- 27 – Kasperk CH , Wakley GK , Hierl T , et al . Gonadal and adrenal androgens are potent regulators of human bone cell metabolism in vitro . J Bone Miner Res 1997 ; 12 : 464 -471 .
- 28 – Scheven BAA , Milne JS . Dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA – S interact with 1 , 25 dihydroxivitamin D3 (1 , 25 (OH) 2 D3) to stimulate human osteoblastic cell defferantiation . Life Sciences 1998 ; 62 : 59 – 68 .
- 29 – Melchior CL , Ritzmann RF . Dehydroepiandrosterone is an anxiolytic in mice on the plus maze . Pharmacol Biochem Behav 1994 ; 47 : 437 – 441 .
- 30 – Yanese T , Fukahori M , Taniguchi T , et al . Serum dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA – sulfate (DHEA – S) in Alzheimer ‘ s disease and in cerebrovascular demantnia . Endocrin J 1996 ; 43 : 119 – 123 .
- 31 – Schiller CD , Schneider MR , Hartman H , et al . Growth stimulating effects of adrenal androgen on R 3327 dunning prostatic carsinoma . Urol Res 1991 ; 19 : 7 – 13 .
- 32 – Browne ES , Wright BE , Porter JR , et al . Dehydroepiandrosterone : antigluocorticoid action in mice . Am J Med Sci 1992 ; 303 : 366 – 371 .
- 33 – Heffner JE , Milam M . Inhibition of rabbit lung glucose – 6 phosphate dehydrogenase by dehydroepiandrosterone augments oxidant injury . Am J Resp Cell Mol Biol 1990 ; 2 : 257

- 34 – Milewich L , Catalina F , Bennett M . Pleiotropic effects of dietary DHEA . *Ann NY Acad Sci* 1995 ; 774 : 149 – 170 .
- 35 – Rao MS , Subbarao V , Yeldandi AV , Reddy JK . Hepatocarcinogenicity of dehydroepiandrosterone of rat . *Cancer Res* 1992 ; 52 : 2977 – 2979 .
- 36 – Phillips GB , Jing TY , Laragh JH . Serum sex hormone levels in postmenopausal women with hypertension . *J Hum hypertens* 1997 ; 11 : 523 – 6 .
- 37 – Bernini GP , Sgro M , Moretti A , et al . Endogenous androgens and carotid intimal – medial thickness in women . *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84 : 2008 – 2012 .
- 38 – Slowinska – Srzednicka J , Malczewska B , Srzednicki M , et al . Hyperinsulinemia and decreased plasma levels of dehydroepiandrosterone sulfate in premenopausal women with coronary heart disease . *J Int Med* 1995 ; 237 : 465 – 72 .
- 39 – Koh KK , Mincemoyer M , Bui MN , et al . Effects of hormone replacement therapy on fibrinolysis in postmenopausal women . *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 683 – 90 .
- 40 – Node K , Kitakaze M , Kosaka H , Minamino T , Funaya H , Hori M . Amelioration of ischemia and reperfusion – induced myocardial injury by 17 beta estradiol : role of nitric oxide and calcium – activated potassium channels . *Circulation* 1997 ; 96 : 1953 – 63 .
- 41 – Liu CH , Laughlin GA , Fischer UG , Yen SSC . Marked attenuation of ultradian and circadian rhythms of dehydroepiandrosterone in postmenopausal women : evidence for a reduced 17 , 20 desmolase enzymatic activity . *J Clin Endocrinol Metab* 1990 ; 71 : 9000 – 6 .
- 42 – Newcomer LM , Manson JE , Barbieri RL , Hennekens CH , Stampher MJ . Dehydroepiandrosterone sulfate and the risk of myocardial infarction in US male physicians a prospective study . *Am J Epidemiol* 1994 ; 140 : 870 – 875 .

- 44 – Kiehl S , Willeit J , Bonora E , Schwarz S , Xu Q . No association between dehydroepiandrosterone and development of atherosclerosis in a prospective population study (Bruneck Study) . *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 ; 20 : 1094 – 1100 .
- 45 – Barnhart KT , Rader D , Freeman E , Kapoor SK , Smith P , Nestler JE . The effect of DHEA replacement on the endocrine and lipid profiles of perimenopausal women . *Fertil Steril* 1997 ; 81 .
- 46 – Beer NA , Jakubowicz DJ , Matt DE , Beer RM , Nestler JE . Oral dehydroepiandrosterone (DHEA) administration produces plasma levels of plasminogen activator antigen (t - PA) in men . *NY Acad Sci* 1995 ; 75 .
- 47 – Casson PR , Santoro N , Elkind – Hirsch KE , Carson Sa , Hornsby PJ , Buster JE . Postmenopausal dehydroepiandrosterone (DHEA) administration increases free insuline – like growht factors (IGF – I) and decreases high density lipoprotein . *Fertil Streril* 1998 ; 70 : 107 -110 .
- 48 – Clemmons DR , Underwood LE . Role of insuline like growth factors and growth hormone in reversing catabolic states . *Horm Res* 1992 ; 38 : 37 – 40 .
- 49 – Janssen JA , Stolk RP , Pols HA , Grobbee DE , Lamberts SW . Serum total IGF – I , free IGF – I and IGFPB – I levels in an elderly population : relation to cardiovascular risk factors and disease . *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998 ; 18 : 277 – 82 .
- 50 – Welle S , Josefowicz R , Stat M . Failure of DHEA to influence energy and protein metabolism in humans . *J Clin Endocrinol Metab* 1990 ; 71 : 1259 – 1264 .
- 51 – Usiskin KS , Butterworth S , Clore JN , Yadon A , Ginsberg HN , Blackard WG , et al . Lack of effect of dehydroepiandrosterone in obes men . *Int J Obes* 1990 ; 14 : 457 – 463 .

52 – Diamond P , Cusan L , Gomez JL , Belanger A , Labrie F . Metabolic effects of 12 – months percutaneous dehydroepiandrosterone replacement therapy in postmenopausal women . J Endocrinol 1996 ; 150 : S43 – S50 .

53 – Shriock ED , Buffington CK , Hubert GD , Kurtz BR , Kitabchi AE , Buster JE , et al . Divergent correlations of circulating dehydroepiandrosterone sulfate and testosterone with insulin levels and insulin receptor binding . J Clin Endocrinol Metab 1988 ; 66 : 1329 – 1331 .

54 – Buffington CK , Pourmotabbed G , Kitabchi AE . Case report : amelioration of insulin resistance in diabetes with dehydroepiandrosterone . Am J Med Sci 1993 ; 306 : 320 -324 .

