

# The Journal Club

**DHEA**  
**(Dehydroepiandrosteron),**  
**das unterschätzte Hormon**

# DHEA

- wird in der Nebennierenrinde gebildet
- ist das Prohormon für Androgene und Östrogene

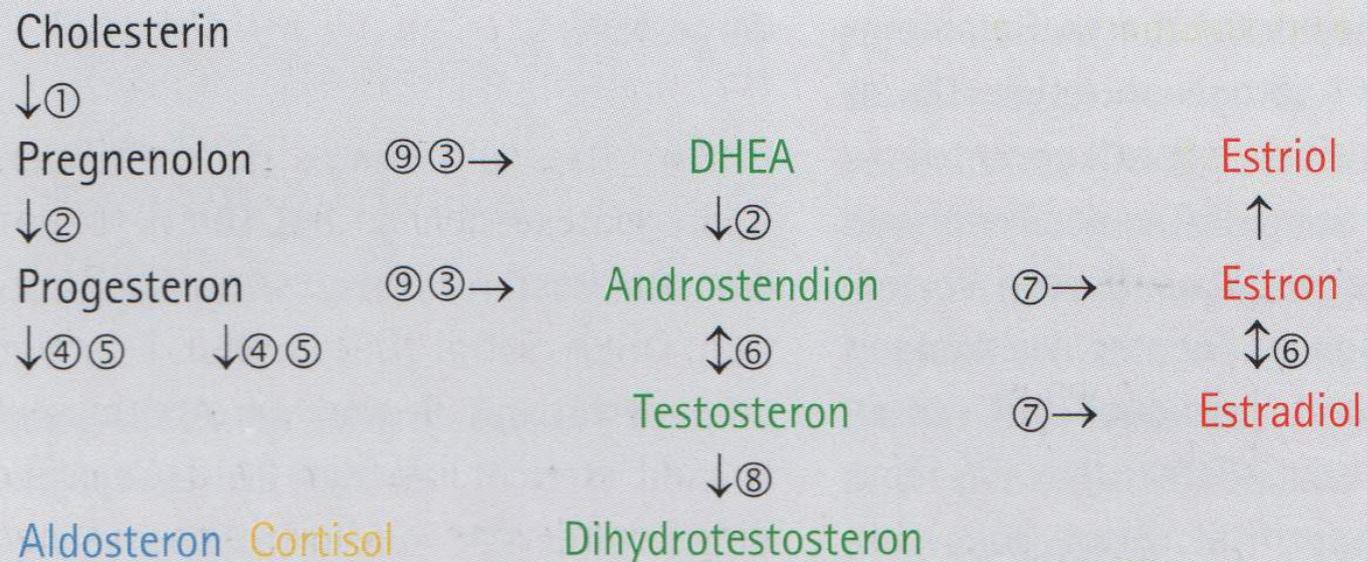


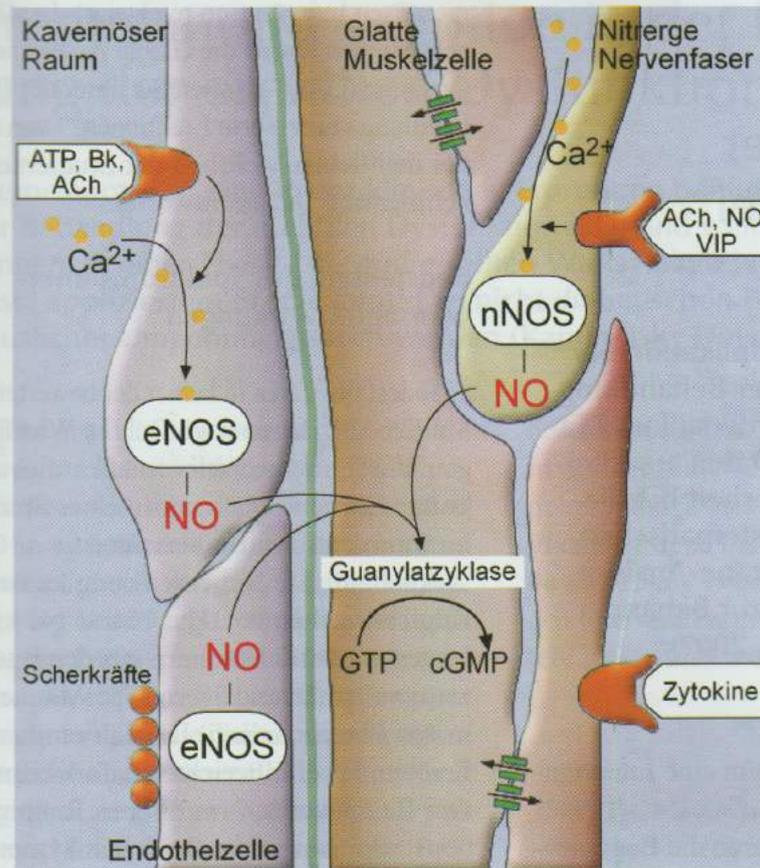
Abb. 1: Flussdiagramm von Steroidhormonen

HORMONE der Nebennierenrinde. Blau: Mineralokortikoid; Gelb: Glukokortikoid; Grün: Androgene; Rot: Östrogene (ENZYME: ① 20,22-Desmolase; ② 3 $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase; ③ 17,20-Desmolase; ④ 21-Hydroxylase; ⑤ 11 $\beta$ -Hydroxylase; ⑥ 17 $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase (17 $\beta$ -HSD); ⑦ Aromatase; ⑧ 5 $\alpha$ -Reduktase; ⑨ 7 $\alpha$ -Hydroxylase)

# DHEA

- Bis dato wurde DHEA nur als „pro-drug“ wahrgenommen. Ihm wurden eigene spezifische Eigenschaften abgesprochen.
- In Deutschland gilt DHEA nur als Nahrungsergänzungsmittel.
- Seit einigen Jahren sind jedoch eigene Wirkungen bekannt.
- Es existiert ein für DHEA spezifischer Rezeptor in den Gefäßwänden [1]. Wird DHEA an ihn gebunden, wird NO freigesetzt.
  - NO ist wichtigstes Molekül zur Gefäßerweiterung und damit zur Blutdrucksenkung
- DHEA wirkt gefäßprotektiv und verbessert die Endothelfunktion [2]

# NO



Im Penis sind verschiedene Stickstoffmonoxid-Synthasen (NOS) aktiv: In den nitrergen Nervenfasern erfolgt die NO-Produktion mit Hilfe der neuronalen NOS (nNOS). Im Endothel wird NO über die endotheliale NOS (eNOS) gebildet. Zudem ist in den glatten Muskelzellen die induzierbare NOS (iNOS) nachgewiesen worden (nicht dargestellt). In den glatten Muskelzellen aktiviert NO die Guanylatzyklase, deren Funktion es ist, die Umwandlung von Guanosintri-phosphat (GTP) in zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) zu katalysieren.

ACh = Acetylcholin, Bk = Bradykinin, VIP = vasoaktives intestinales Peptid.

# Verbesserung der Endothelfunktion

- DHEA senkt die Konzentration von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI-1).
  - PAI-1 schädigt die Gefäßwand.
    - Folge: Begünstigung von Herzinfarkt und Schlaganfall
- Ein niedriger DHEA-Wert korreliert mit höherer kardiovaskulärer Sterblichkeit [3]

# Kognitive Wirkung

- Verbesserung der Nervenaktivität
- neuroprotektiv
- stimmungsaufhellend
- antidepressiv
- Verbesserung der Kognition

# DHEA und Adrenopause

Androgendefizit, Wirkungen bei Männern und Frauen

- Hautatrophie
- Muskelatrophie
- Immundefizit
- reduzierte Stresstoleranz
- erhöhte Fett/Muskel - Relation
- Libidomangel
- Haarausfall (Androstendionstau)
- Anämie
- Kraurosis
- Osteoporose
- Vitalitätsmangel

## Biochemische Auswirkungen

- verminderte Steroidsynthese
  - nachlassende Metabolisierung zu Androgenen im ZNS und in der Peripherie
- 
- DHEA-S:
    - $t_{1/2}$  DHEA liegt im Minutenbereich
    - $t_{1/2}$  DHEA-S liegt im Stundenbereich und stellt die Speicherform von DHEA in der Peripherie dar.

# Hormonprofil in der Adrenopause

um 50-90% erniedrigt sind:

- DHEA-S
- Androstendion
- 17-OH-Progesteron
- bei Männern  $E_2$  (sollte immer mitbestimmt werden!)

Folge: Schwitzen, Depression, ED

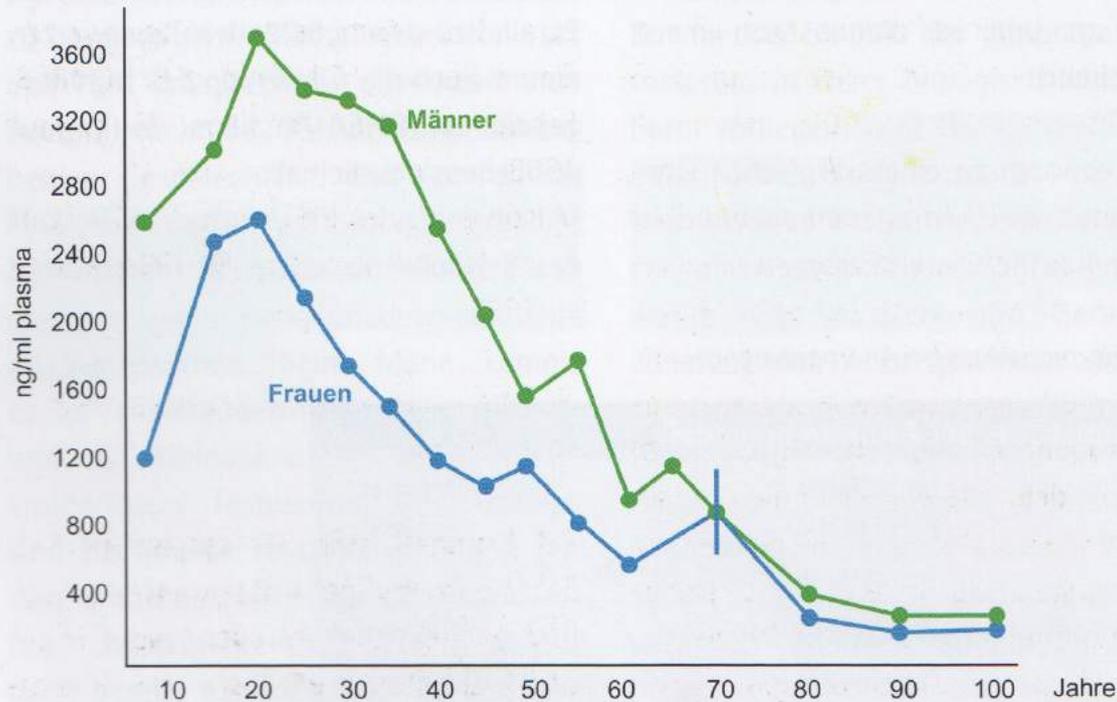


Abb. 2: DHEA-Sulfat als Leithormon der Adrenopause: Periphere Blutspiegel bei gesunden Männern und Frauen im Verlauf des Lebens (modifiziert nach Orentreich et al. 1984)

# Pleiotrope Wirkung von DHEA

= Wirkung teils durch sich selbst, teils durch seine Metaboliten

## Klinische Wirkungen:

### – anabole Wirkung

- Stimulation des Wachstumshormons (hgH)
- F-1
- androgene Metabolite

### – lipolytische Wirkung

- Hemmung der Glucose-6-Phospha-Dehydrogenase
- Steigerung der Lipolyse
- Absenken des Cholesterins
- Absenken von Lipoproteinen
- Thermogenese
- Erhöhung der Insulinsensitivität

### – Erhöhung der Vigilanz

# Pleiotrope Wirkung von DHEA

## antineurotisch, antihypertensiv

- Stimulation von NMDA-Rezeptoren im ZNS
- Stimulation von GABA-Rezeptoren
  - ⇒ Einfluss auf Neurotransmitter, Progesteron, Pregnenolon
    - ▶ antidepressiv
    - ▶ antiaggressiv
    - ▶ Erhöhung der Stresstoleranz
- Verminderung neurotoxischer Effekte von Glucokortikoiden
  - ▶ antihypertensiv

# Pleiotrope Wirkung von DHEA

## Immunmodulation, antioxidative Wirkung

- Steigerung der Immunabwehr und Tumorabwehr
- Reduktion freier Radikale

Tab. 8: Pleiotropes DHEA: Molekularbiologie I

Pleitropes DHEA: Molekularbiologie I	
Sexualhormon	<i>Präkursor für Androgene+Östrogene</i> <i>Stimulator für IGF1 + hGH und für <math>\beta</math>-Adrenorezeptoren (Adipozyt)</i>
Neurotransmitter	<i>Gedächtnis: Stimuliert NMDA-Rezeptoren</i> <i>Emotionen: Moduliert GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren</i> <i>Stresstoleranz: Antagonisiert ACTH + Cortisol</i>

*IGF1= Insulin-like Growth Factor; hGH= human Growth Hormone; NMDA= N-Methyl-d-Aspartat-Rezeptor; GABA= Gammaaminobuttersäure-Rezeptor; ACTH= Adrenocorticotrophes Hormon*

Tab. 9: Pleiotropes DHEA: Molekularbiologie II

Pleitropes DHEA: Molekularbiologie II	
Lipidregulator	<i>Senkt Lipogenese:</i> <i>hemmt Glucose-6-P-Dehydrogenase; vermindert NADPH (Redox)</i> <i>Fördert Lipolyse:</i> <i>Fettsäuren zur Thermogenese; stimuliert <math>\beta</math>-Adrenorezeptoren</i>
Anti-Oxidator	<i>Moduliert in Mitochondrien:</i> <i>Elektronenfluss (NADPH); Carboxylphosphatsynthase</i> <i>NADPH-Reduktase (Ubichinon)</i>
Immunmodulator	<i>Lymphozyten:</i> <i>Konversion T-H1 / T-H2; moduliert Interleukine und Interferon;</i> <i>antagonisiert Cortisol</i>

*NADP= Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat*

# Klinische Veränderungen unter adäquater DHEA-Substitution

Tab. 10: Klinische Veränderungen unter DHEA

## Klinische Veränderungen unter DHEA – häufige Patientenberichte bei Dosisfindungsstudie –

### Nach 2-4 Wochen

Schwitzen beseitigt (Männer)  
Depressionen verbessert  
Vitalität deutlich gesteigert  
Well-being wesentlich verbessert

### Nach 4 und mehr Monaten

Haut glatter und fettiger  
Nägel und Haare wachsen verstärkt  
Muskulatur kräftiger, mehr Spannung  
Miktionsverbesserungen (Männer)  
Altersvisus rückläufig  
Stresstoleranz erhöht  
Infektanfälligkeit reduziert

# Klinische Nebenwirkungen unter inadäquater DHEA-Substitution

Tab. 11: Klinische Nebenwirkungen unter inadäquater DHEA-Dosis

## Klinische Nebenwirkungen unter inadäquater DHEA-Dosis – häufige Patientenberichte bei Dosisfindungsstudie –

### Männer und Frauen

Müdigkeit  
Ruhelosigkeit (nachts)  
Migräne  
Akne, Hirsutismus  
Effluvium verstärkt  
Odor

### Bei Männern mit primär erhöhten Östrogenen

Hyperöstrogenismus  
Libidoabfall (durch LH- und Testosteron-Suppression)  
Ödeme mit Gewichtszunahme

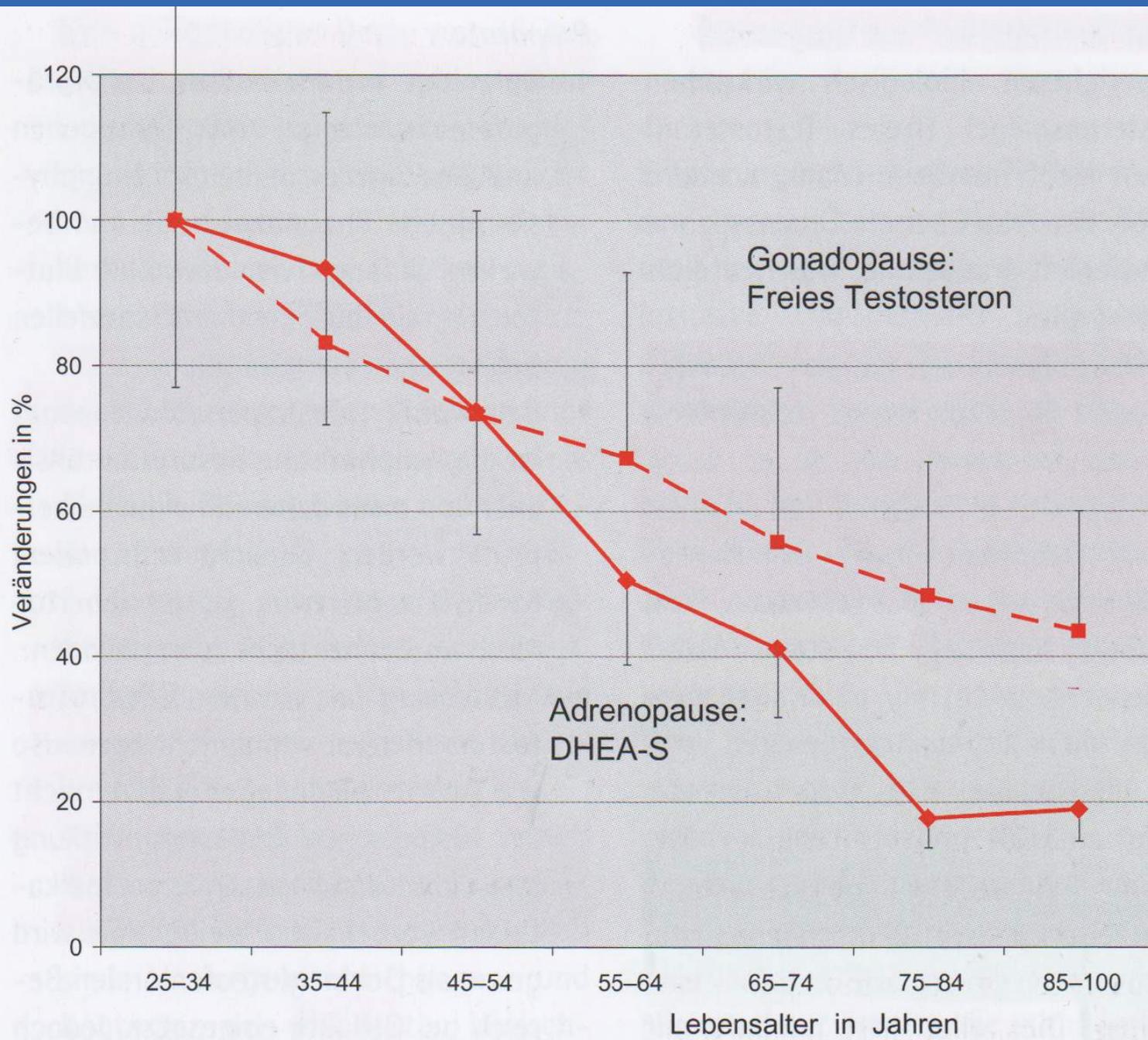
Tab. 10 und 11: Hormonzentrum München (Dosisfindungsstudie 1999)

# Zusammenfassung

*Tab. 12: Jährliche Hormonveränderungen im Blut bei Frauen vom 40.-70. Lebensjahr in %*

Testosteron	- 0,4%
Freies Testosteron	- 1,2%
Androstendion	- 1,3%
DHEA	- 3,1%
SHBG	+ 1,2%
LH	+ 1,2%
FSH	+ 1,9%

*nach Breckwoldt et al. 1995; Zumoff et al. 1995*



Römmler A. 2000

Abb. 8: Serum-Androgene bei gesunden Männern im Lebensverlauf (100% Freies T = 0,428 nmol/l; 100% DHEA-S = 6,44 µmol/l; MW ± SD; n=249); modifiziert nach Vermeulen und Kaufmann, 1995

# Testosteron oder DHEA?

Für beide Geschlechter ist der adrenale Androgenverlust (DHEA, DHEA-S) prozentual bedeutsamer als der gonadale.

Testosteron wird in ng/100ml gemessen,

DHEA in  $\mu\text{g/l}$

⇒ die geringe biologische Potenz des DHEA wird durch seine höhere Blutkonzentration sowie seine pleiotrope Wirkung kompensiert.

# DHEA-Substitution

## bei Männern

### Kapseln

DHEA	Dehydroepiandrosteron 50 mg/Kapsel	oral, täglich
------	------------------------------------	---------------

## bei Frauen

### Tabletten

DHEA	Dehydroepiandrosteron 5-25 mg/Kapsel	oral täglich
------	--------------------------------------	--------------

# Fazit

DHEA ist während der Evolution konserviert worden und spielt im Stoffwechsel und Alterungsprozess eine wesentliche Rolle.

Warum sollten wir es nicht substituieren damit es uns im Alter gut geht?

Quelle: A. Römmler, A.S. Wolf.:  
Anti-Aging.Sprechstunde Teil 1; 103-133

Literatur:

1. Liu,D., JS 2002, J. Biol. Chem 277; 21379-21388
2. J.Clin Endocrinol. Metab. 2003, 88; 3190-3195
3. Berr,C. Proc. Natl. Acad. Sci USA, 93; 13410-13415, 1996
4. Wolf,T. , Kirschheimer, C. : Brain Research Reviews 30; 264-288, 1999
5. andrologen.info; 5. Jahrgang · Juni 2007; 81

Ausarbeitung und Layout:  
Dr. med. Bettina Ambs