

Dehydroepiandrosteron (DHEA) w mechanizmach stresu i depresji

Dehydroepiandrosteron (DHEA) in the mechanisms of stress and depression

Maria Załuska¹, Bertrand Janota²

¹ IV Klinika Psychiatrii IPiN w Warszawie

Kierownik: dr hab. n. med. M. Załuska

² Kliniczny oddział psychiatrii w Szpitalu Bielańskim w Warszawie

Kierownik: dr hab. n. med. M. Załuska

Summary

There is growing interest in the role of Dehydroepiandrosteron (DHEA) in depression. To evaluate the validity of its administration in depression, the role of DHEA in the mechanism of depression and cardiovascular risk, as so the results of clinical trials must be considered. According to accessible literature, both concepts of depression – monoaminergic and glucocorticoid – are related. The key role may be played the impairment in regulatory function of monoaminergic, glucocorticoid and GABAergic receptors in the limbic area of the brain, caused by a genetic factor or acquired by stress. Consequently even weak stimulation could lead to inefficiency of the Limbic- hypothalamic-pituitary-adrenal (LHPA) homeostasis, with overproduction of cortisol. The excess of cortisol is facilitating the development of depression by damaging the limbic, especially hippocampal neurons. Furthermore, the cortisol is increasing cardiovascular risk by its atherogenic properties. The DHEA, because of its antiglucocorticoid activity is supposed to be a protective factor against depression and cardiovascular risk. Positive effects of administration of DHEA in depression were observed in clinical trials. However the results of estimation of DHEA and SDHEA in the blood of depressed patients were inconsistent. In animals, administration of high doses of DHEA was decreasing the experimental atherogenesis. However the investigation in numbered human populations showed correlation of increased level of DHEA with a decreased risk of cardiovascular disorder in men – but not in women. Further research on relation between depression, DHEA and cardiovascular risk, with special concern upon the differences in men and women is needed.

Słowa kluczowe: DHEA, depresja, układ krążenia

Key words: DHEA, depression, cortisol, cardiovascular system

Metabolizm i efekty fizjologiczne DHEA

Dehydroepiandrosteron (DHEA) jest słabym androgenem nadnerczowym. Podobnie jak jego siarczan (SDHEA) jest wytwarzany w warstwie siatkowatej kory

nadnerczy, w ilości 30–35 mg na dobę, a także w jądrach i jajnikach. DHEA występuje u człowieka w znacznych ilościach, kilkaset razy większych niż testosteron i ponad tysiąc niż estradiol. Stwierdzono, że w mózgu, szczególnie w obszarze limbicznym i hipokampie, stężenie DHEA i SDHEA jest bardzo wysokie, jednak nie rozstrzygnięto, czy substancje te są tam wytwarzane [1, 2, 3, 4].

Produkcja DHEA w nadnerczach jest regulowana przez hormon adrenokortykotropowy (ACTH) oraz propiomelanokortynę i wykazuje wahania dobowe, podobne do rytmu wydzielania kortyzolu. Z powodu małej stabilności DHEA częściej oznacza się stężenie jego siarczanu – SDHEA, którego okres półtrwania wynosi 10–20 godzin. SDHEA przez odszczepianie grupy SO₃ przechodzi w DHEA, dla którego stanowi rezerwę tkankową. Wydzielanie podstawowe DHEA i odpowiedź na pobudzające działanie ACTH maleje wraz z wiekiem. W ciężkich, wyniszczających chorobach, jak choroba Addisona lub wtórna niewydolność kory nadnerczy, stężenie SDHEA i DHEA jest skrajnie niskie. Najsilniejszym czynnikiem hamującym produkcję DHEA są glikokortykoidy. Stężenie DHEA u osób po leczeniu sterydami jest bliskie zeru [5].

Prekursorem DHEA jest 17-hydroksypregnenolon wytwarzany z pregnenolonu – stanowiącego również prekursor dla progesteronu, kortyzolu, kortykosteronu i allopregnanololu. DHEA ulega w tkankach obwodowych przemianie w inne steroidy o działaniu androgennym i estrogennym: androstenediol, androstenedion, estron, estradiol, testosteron i estriol [6]. DHEA wpływa na komórki i tkanki bezpośrednio sam, jak również poprzez aktywne metabolity o działaniu estrogennym i androgennym. Ponadto działa ośrodkowo kompetycyjnie w stosunku do wytwarzania kortyzolu [3, 4].

DHEA, progesteron i ich metabolity określane są mianem „steroidów neuroaktywnych” [4, 7]. Określenie to dotyczy steroidów wykazujących właściwości neuromodulacyjne niezależnie od tego, czy są one wytwarzane w tkankach mózgu (neurosteroidy), czy w tkankach obwodowych [4].

W receptorach typu GABA_A w mózgu wykryto miejsca wiązania DHEA i SDHEA, odrębne niż dla hamujących aminokwasów, benzodiazepin i barbituranów [4, 7]. DHEA działa jako agonista receptorów GABA_A. Hamuje pobudliwość neuronów, wywiera wpływ przeciwlękowy, sedatywny, a także nasenny, przeciwdrgawkowy, poprawiający nastrój i funkcje poznawcze. Natomiast SDHEA działa antagonistycznie w stosunku do receptora GABA_A, przypisuje mu się działanie ośrodkowe pobudzające i zwiększające pogotowie drgawkowe [4, 7, 8]. Znaczna wrażliwość receptorów GABA_A na DHEA jest specyficzna dla lokalizacji receptorów w mózgu oraz dla miejsca wiązania neurosteroidu w obrębie receptora [9]. Ma to znaczenie dla udziału DHEA w homeostazie osi LPPN poprzez jego wpływ na równowagę w systemie powiązanych czynnościowo receptorów serotonergicznym 5HT₁ i receptorów glikokortykoidowych GR i MR w układzie limbicznym i podwzgórz (zwłaszcza hipokampie, jądrach migdałowatych i przykomorowych) [10, 11]. Wykazano, że SDHEA poprzez różne miejsca receptorowe GABA_A bierze udział w regulacji wydzielania neuropeptydów podwzgórzowych i przysadkowych [12]. SDHEA działa także jako agonista receptorów sigma, nasila uwalnianie dopaminy, noradrenaliny i acetylocholin w płatach czołowych i układzie limbicznym, wzmacnia procesy uczenia się i pamięci.

W eksperymencie na zwierzętach wykazano neuroprotekcyjne działanie DHEA i SDHEA wobec komórek hipokampa uszkodzonych oddziaływaniem glicyny, aminokwasów, stresu oksydacyjnego [13, 14, 15]. Podawanie DHEA wzmagало neurogenezę w obrębie hipokampa uszkodzonego podażą nadmiaru kortykosteronu [16]. To ochronne działanie DHEA jest prawdopodobnie związane z jego stymulującym wpływem na aktywność enzymatycznych systemów antyoksydacyjnych obserwowanym u zwierząt i ludzi [17]. Podejrzewa się, iż zaburzenia w rytmie wydzielania DHEA mogą zakłócać dobowy rytm snu i aktywności, a także brać udział w patomechanizmie chorób afektywnych i schizofrenii [6].

DHEA a kortyzol w mechanizmach stresu i depresji

Kortyzol i DHEA – „hormony stresu” – odgrywają kluczową rolę w reakcji stresowej. W reakcji tej wraz z aktywacją emocjonalno-poznawczą wzmagą się przekąźnictwo monoaminergiczne w mózgu, dochodzi do aktywacji osi limbiczno-podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (LPPN), ze wzmożonym wydzielaniem kortykoliberyny (CRH) i hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), a pod ich wpływem kortyzolu, dehydroepiandrosteronu (DHEA) i jego siarczanu (SDHEA) w nadnerczach [1] uruchamiane są też rezerwy DHEA z SDHEA w tkankach.

Kortyzol działa jako neuroendokryny mediator reakcji stresowej w narządach i tkankach efektorowych, takich jak mózg, układ sercowo-naczyniowy, układ immunologiczny, tkanka tłuszczowa, mięśnie [10]. Aktywacja wewnątrzkomórkowych receptorów glukokortykoidowych GR prowadzi do zmian metabolizmu, struktury i przewodzenia bodźców w komórce, a także do zmian w transkrypcji białek i ekspresji „genów kandydujących”. Do efektów kortyzolu należy zmniejszenie wrażliwości na insulinę, hiperglikemia, podwyższenie poziomu cholesterolu i trójglicerydów, spadek odpowiedzi immunologicznej, osłabienie w tkankach aktywności enzymów antyoksydacyjnych (dysmutaza podtlenkowa SOD, katalaza i peroksydaza) [18], zmniejszenie wydzielania przysadkowych hormonów gonadotropowych [19].

DHEA i jego metabolity działając wewnątrzkomórkowo w tkankach, jak i ośrodkowo poprzez wpływy na receptory GABA_A w mózgu, wywierają efekty antagonistyczne w stosunku do działania kortyzolu [4]. Dlatego przypuszcza się, że DHEA odgrywa istotną rolę w mechanizmach wygaszania reakcji stresowej i przywracania homeostazy ustroju.

Efekty behawioralne i neurotropowe DHEA mają znaczenie korzystne dla radzenia sobie ze stresem poprzez działanie prokognitywne, przeciwdepresyjne, przeciwłękowe i zmniejszające poziom agresji [1].

Wykazano w eksperymencie przeprowadzonym u ludzi, że w sytuacji ostrego stresu pojawienie się i nasilenie stanu lęku jest związane z podwyższeniem się poziomu kortyzolu przy niskim poziomie DHEA, natomiast u osób nie reagujących lękiem, w tej samej sytuacji, poziom DHEA jest wysoki, a kortyzolu – niski [20]. Tak więc wskaźnik proporcji DHEA do kortyzolu wydaje się odzwierciedleniem możliwości zachowania homeostazy organizmu w stresie. Podczas gdy, jak wykazano niejednokrotnie, w ostrym stresie podwyższa się poziom kortyzolu i DHEA, w przewlekłym

zespole stresu pourazowego (PTSD) obserwuje się obniżenie poziomu kortyzolu. Nie rozstrzygnięto, czy jest to przejaw zaburzeń związanych z PTSD, czy element pierwotnie usposabiający do zachorowania. Obserwowany w PTSD podwyższony poziom DHEA i SDHEA interpretowany jest jako wyraz zmian adaptacyjnych [21, 22].

W odróżnieniu od PTSD, w depresji często obserwowano hiperkortyzolemię [23, 11]. Pomiar DHEA i SDHEA w depresji budzą duże zainteresowanie, z uwagi na ich antyglukokortykoidowe działanie, jednak wyniki tych pomiarów są niejednoznaczne.

Niektórzy autorzy uważają, że zmniejszenie proporcji DHEA do kortyzolu we wczesnym okresie dojrzewania i w okresie menopauzy może, poprzez osłabienie wpływu neuroprotekcynowego DHEA, wywoływać zwiększoną podatność na zaburzenia nastroju i emocji, oraz inne zaburzenia w tych okresach życia [24, 25].

Hipoteza glikokortykoidowa kluczową rolę w mechanizmie depresji przypisuje podatności wynikającej z pierwotnego osłabienia wydolności regulacyjnej osi LPPN uwarunkowanej genetycznie, lub nabytej pod wpływem stresu [11]. Mechanizmem receptorowym jest tu hipofunkcja receptorów noradrenergicznych w podwzgórzu lub serotonergicznego układu receptorowego 5-HT-1_A hipokampa, w powiązaniu z dysregulacją receptorów glikokortykoidowych (GR i MR) w układzie limbicznym [11]. Powoduje to, że stosunkowo niewielkie przeciążenia mogą wywołać zakłócenia receptorowego mechanizmu regulacji poziomu kortyzolu we krwi, z jego nadmierną produkcją. W rezultacie powtarzająca się hiperkortyzolemia przyczynia się do deficytu czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego BDNF, skutkując upośledzeniem procesów neurogenezy i zmniejszeniem neuroplastyczności, a nasileniem apoptozy i procesów neurodegeneracyjnych w obszarze limbicznym mózgu, zwłaszcza hipokampa. Powiązanie hipotez monoaminergicznych z hipotezą glikokortykoidową depresji [11] znajduje potwierdzenie w eksperymentach na modelach zwierzęcych i w obserwacjach klinicznych [26]. U zwierząt laboratoryjnych wczesna deprywacja opieki rodzicielskiej powoduje hiperkortyzolemię i zaburzenia zachowania imitujące przebieg depresji u ludzi [27]. Wykazano też w eksperymencie zwierzęcym, iż długotrwała hiperkortyzolemia związana z przewlekłym utrzymywaniem się stresu prowadzi do obniżenia się gęstości i spadku wrażliwości receptorów 5-HT₁, kurczenia się dendrytów szczytowych neuronów piramidowych CA3 hipokampa [28, 29]. U ludzi w badaniach neuroobrazowych wykazano istotne zmniejszenie się objętości hipokampa w depresji [30, 31], a także obniżenie przemian glukozy w mózgu, oraz ubytek masy neuronalnej w układzie limbicznym [32, 33].

Rola DHEA i SDHEA w depresji jest mało znana, badanie jego funkcji jest trudne z uwagi na dużą liczbę aktywnych prekursorów i metabolitów. Właściwości antyglukokortykoidowe i neuroprotekcynowe DHEA budzą zainteresowanie jego rolą ochronną w stosunku do neurotoksycznego działania przewlekłej hiperkortyzolemii w depresji. Istotne znaczenie pozytywne, oprócz bezpośrednich wpływów wewnątrzkomórkowych w tkankach może mieć neuromodulująca aktywność DHEA i SDHEA poprzez układ receptorów GABA_A. Podejrzewa się, iż deficyt DHEA, zwłaszcza w depresji z wysokim poziomem kortyzolu, może być odpowiedzialny za jej gorszy przebieg i oporność na leczenie przeciwdepresyjne. Próby podawania w depresji substancji antyglukokorty-

koidowych dawały obiecujące wyniki [34]. Świadczy to na rzecz podawania DHEA w depresji jako środka terapeutycznego lub wspomagającego farmakoterapię.

Badania poziomu DHEA w depresji

Autorzy donoszą zarówno o podwyższeniu, jak i o obniżeniu poziomu DHEA w surowicy krwi osób z depresją. To zróżnicowanie może wynikać z niejednorodnych kryteriów doboru pacjentów, zwłaszcza w odniesieniu do rodzaju, czasu trwania i nasilenia depresji, a także obciążenia stresem aktualnie i w przeszłości.

Heuser i wsp. [35] obserwowali wysoki poziom DHEA, a Assies i wsp. [36] wysoki poziom DHEA i kortyzolu u pacjentów z depresją, w porównaniu z kontrolną grupą osób zdrowych. Obniżanie się poziomu DHEA i SDHEA w surowicy krwi pacjentów w toku leczenia depresji, w stosunku do stanu przed leczeniem, obserwowali Deuschle i wsp. [37]. Różnice były wyraźniejsze w toku leczenia amitryptyliną, w porównaniu z leczeniem paroksetyną.

Zauważono też, iż pacjenci z depresją i wysokim poziomem DHEA i SDHEA są oporni na leczenie elektrowstrząsami. Obserwowano [38, 39] podwyższony poziom DHEA u kobiet z zaburzeniami nastroju o typie dysforii przed miesiączką, ale obniżony u kobiet z depresją w okresie okołomenopauzalnym.

Inni autorzy obserwowali obniżenia poziomu DHEA u osób z depresją. Schmidt i wsp. [40] u kobiet z zaburzeniami depresyjnymi w okresie okołomenopauzalnym zaobserwowali niższy, w porównaniu z grupą kontrolną, poziom DHEA i SDHEA, podczas gdy poziom kortyzolu w obu grupach był podobny. Allan i wsp. [41] stwierdzili, iż u chorych z depresją stosunek kortyzolu do DHEA był znacząco wyższy w porównaniu z grupą kontrolną. Michael i wsp. [42] oraz Wolkowitz i wsp. [43] wykazywali niski poziom DHEA u pacjentów z głęboką depresją, w porównaniu z osobami zdrowymi i w remisji, a Jozuka i wsp. [44] – niski poziom DHEA, natomiast nie zmieniony SDHEA u pacjentów z głęboką depresją, w porównaniu z grupą kontrolną.

Zastosowanie DHEA w terapii depresji

Niski poziom DHEA w surowicy krwi u osób z depresją oraz podwyższanie się go wraz z poprawą nastroju – jest uzasadnieniem dla prób stosowania go w terapii depresji. Schmidt i wsp. [45] podawali DHEA w dawce do 450 mg /24 h u pacjentów z dużą i małą depresją. Po 6 tygodniach zaobserwowali znaczący wzrost poziomu DHEA w surowicy krwi z równoczesną poprawą nastroju w ocenie za pomocą skal klinicznych. Podobnie u pacjentów z HIV i subdepresją, a także u pacjentów z dystymią podawanie DHEA przez 8 tygodni w dawce 100–400 mg /24 h, w porównaniu z placebo, przynosiło wyraźną poprawę nastroju ocenianą w skali Becka i Hamiltona [46, 47].

Niewiele jest badań, w których przed podawaniem DHEA w depresji określono wyjściowy jego poziom w surowicy krwi. Wolkowitz i wsp. [43] w badaniach z podwójnie ślepej próbą i placebo wykazali, iż u pacjentów z depresją i niskim poziomem DHEA jego suplementacja przynosi pozytywne wyniki w zakresie nastroju i pamięci.

DHEA a ryzyko chorób układu krążenia u osób zdrowych i w depresji

Działanie DHEA ochronne wobec miażdżycy naczyń i stymulujące aktywności enzymów antyoksydacyjnych wykazano eksperymentalnie u zwierząt, którym podawano DHEA wraz z dietą miazdżycorodną [48, 49]. U ludzi z niewydolnością serca wykazano niższy niż u zdrowych poziom DHEA i SDHEA [50]. Stwierdzono też, iż podawanie DHEA wiąże się ze znaczącym spadkiem poziomu frakcji LDL cholesterolu [51]. Alexandersen i wsp. [52] na podstawie metaanalizy 29 badań u ludzi oraz 7 obserwacji eksperymentalnej miażdżycy u zwierząt doszli do wniosku, iż SDHEA nie wykazuje wpływu lub ma nieznacznie pozytywny wpływ na ryzyko powstania i przebieg CHNS. Natomiast inna metaanaliza 12 obserwacji u ludzi z ChNS pozwoliła na wyliczenie, iż ryzyko epizodu kardiologicznego (łącznie zgony i zachorowania) zwiększa się o 13% z każdym obniżeniem poziomu SDHEA o 2 mikromole/l [53]. Tchernof i wsp. [54] na podstawie metaanalizy 80 badań na dużych populacjach ustalili, że wyższy poziom DHEA w surowicy krwi wiąże się z mniejszym nasileniem otyłości brzusznej, natomiast SDHEA nie wykazuje jednoznacznego wpływu. Wiek może istotnie wpływać na powiązanie pomiędzy poziomem DHEA a otyłością i ryzykiem kardiologicznym. Wyższy poziom w surowicy krwi DHEA i SDHEA wiąże się z korzystnym obrazem lipoprotein krwi, a zwłaszcza z niższym poziomem trójglicerydów. Badanie wpływu egzogennej DHEA na poziom lipidów w surowicy wskazują na jego umiarkowane znaczenie.

Tak więc kardioprotekcyjne działanie zarówno endogennej jak i egzogennej DHEA u osób bez depresji jest przedmiotem dyskusji, a wyniki badań empirycznych w tym zakresie rozbieżne. Wiąże się to z obecnością wielu niekontrolowanych czynników modyfikujących wpływ DHEA na ryzyko chorób układu krążenia. Do ważniejszych należy depresja i płeć.

Zwiększone ryzyko wystąpienia i niepomyślnego przebiegu ChNS u osób z depresją potwierdziło wielu autorów [55, 56, 57]. Negatywny wpływ na układ krążenia wiąże się między innymi z występującymi w depresji: zaburzeniami regulacji w osi LPPN i hiperkortyzolemią [58], wzrostem stężenia cytokin prozapalnych [58], zmianami gospodarki lipidowej i aktywności oksydacyjnej w ustroju [59], dysregulacją układu autonomicznego [60], oraz wzrostem agregacyjności płytek i właściwości prokoagluacyjnych komórek śródbłonna [61, 62].

Uważa się, że niedobór DHEA w depresji, może – poprzez niedostatek jego działania antyglukokortykoidowego – zwiększać ryzyko miażdżycy i ChNS, jednak powiązania pomiędzy poziomem DHEA, depresją i ryzykiem kardiologicznym są mało zbadane.

Ostatnio przedmiotem zwiększonego zainteresowania jest odmiennosc metabolicznych efektów fizjologicznych DHEA i SDHEA u mężczyzn i u kobiet. Zwrócono uwagę, iż korzystny wpływ DHEA na poziom lipoprotein w surowicy krwi wiąże się z jego działaniem androgennym. Przewaga toru androgennego metabolizmu DHEA u mężczyzn wiązałaby się z działaniem kardioprotekcyjnym, podczas gdy u kobiet przewaga toru estrogennego – z brakiem tego działania. Przypuszcza się, że również bezpośrednie tkankowe oddziaływania DHEA, SDHEA i ich metabolitów mogą być zróżnicowane w zależności od płci. Wykazano, iż wzrost poziomu testosteronu i SDHEA u mężczyzn wiąże się z działaniem hiperglikemizującym w powiązaniu z hi-

poinsulinemią, podczas gdy u kobiet z tendencją do hiperglikemii i insulinooporności [63]. Podawanie DHEA u mężczyzn ze stwierdzoną ChNS powodowało obniżenie poziomu całkowitego cholesterolu, glukozy i wskaźnika insulinooporności – czynników ryzyka kardiologicznego [64].

Z badań epidemiologicznych w dużych grupach osób wynika, iż u mężczyzn niski poziom DHEA i SDHEA w surowicy wiąże się ze zwiększonym ryzykiem chorób serca [65], natomiast u kobiet w okresie okołomenopauzalnym odwrotnie – wysoki poziom DHEA i SDHEA wydaje się wiązać ze zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych [65]. Tchernof [54] uważa, iż poziom SDHEA w surowicy nie wykazuje u kobiet związku z ryzykiem chorób układu krążenia, a u mężczyzn wykazuje słaby związek ujemny. Nie wiadomo jak kształtowałyby się te zależności u mężczyzn i kobiet z depresją. Tak więc obserwowana zależność od płci w występowaniu powiązań ryzyka kardiologicznego z DHEA i SDHEA wskazuje na potrzebę badania tych powiązań w depresji osobno u kobiet i mężczyzn.

Кортизол и дегидроэпиандростерон (DHEA) – стресс и депрессия

Содержание

Изменения настроения при эндокринных нарушениях, а также гиперкортикозолемиа, встречающаяся при депрессии (1), обращают внимание на дисрегуляцию лимбичено-подбугрово-гипофизарно-надпочечниковой оси – при аффективных нарушениях. (2) Существует мнение, что у людей подвергнутых, наклонных к депрессии, или определенной их подгруппе, ограниченной является функции их угасания, таких как стрессовые состояния (1). В этих случаях основным механизмом являются генетические обусловливания или же приобретенная под действием стресса травматического характера, сниженная способность регуляции, функционально связанных моноаминэргических, габаргических и глюкокортикоидовых рецепторов лимбической системы (3, 4). В результате всего этого, быстро появляется дисрегуляция отрицательной обратной связи содержания кортизола с троповой функцией подбугровой области и гипофиза. Длительное повышенное содержание кортизола приводит к уменьшению нейротропной активности в мозгу и усилению апоптоза с последующим повреждением нейронов гиппокампа и углублением порочного круга нарушений (3). С гиперкортизолемией при депрессии связывается также изменение липидного обмена, воспалительных маркеров (5), антиоксидационной активности (6). Эти изменения увеличивают риск различных болезней, особенно кардиологических (7) и составляют возможности пробы антиглюкокортикоидной терапии (8, 9). DHEA – натуральный эндогенный антиглюкокортикоид – пробуждает большой интерес как терапевтическое средство, или же вспомогательное антидепрессивное лечение (10).

Пробы введения DHEA в лечение депрессии дают обещающие результаты. Однако, результаты исследования содержания и связи DHEA с депрессией и кардиологическим риском – неоднозначные. Это может быть связано с различными депрессивными нарушениями, усилением фактора стресса, разнородностью действий многих активных прекурсоров и метаболитов DHEA, а также с различием метаболических путей DHEA у женщин и мужчин. Существует необходимость исследований, которые бы позволили определить показания к введению DHEA при депрессии.

Cortisol und Dehydroepiandrosteron (DHEA) im Stress und Depression

Zusammenfassung

Die Stimmungsschwankungen in den endokrinologischen Störungen, auch Hyperkortisolämie in der Depression machen auf die Dysregulierung der limbisch–hypothalamisch–hypophysar–adrenalen

Achse in affektiven Störungen aufmerksam. Es gibt eine Ansicht, dass bei den depressionsanfälligen Personen oder bei ihrer bestimmten Untergruppe, die Fähigkeit zur Löschung der Stressreaktion beschränkt ist.

Der erste Mechanismus ist hier – genetisch bedingte oder erworbene unterm Einfluss vom traumatischem Stress-gesunkene Regulationsleistungsfähigkeit der aktiv verbundenen monoaminergen, GABAergen und glukokortikoiden Rezeptoren des limbischen Systems. Deshalb kommt es leicht zur Dysregulation der negativen Rückkopplungen des Cortisolspiegels mit der tropischen Funktion des Hypothalamus und der Hypophyse. Der langandauernde Übermaß von Cortisol führt zur Verringerung der neurotrophen Aktivität im Hirn und Intensivierung der Apoptose mit der folgenden Verletzung der Hippokampusneurone und Vertiefung der Störungen. Mit der Hypercortisolämie in der Depression sind auch die Veränderungen in der Lipidenwirtschaft, in den Entzündungsmarkern und Antioxidationsaktivität verbunden. Es steigert das Risiko unterschiedlicher Erkrankungen, besonders kardiologischer und bildet ein Beitrag zu Versuchen der antiglukokortikoiden Therapie. Dehydroepiandrosteron – natürliches endogenes Antiglukokortikoid – erweckt ein großes Interesse als Therapiemittel oder unterstützendes Mittel bei der antidepressiven Behandlung. Das Einreichen von DHEA in der Depression bringt vielversprechende Effekte. Jedoch sind die Ergebnisse der Untersuchungen zum Spiegel und Zusammenhängen von DHEA mit der Depression und mit dem kardiologischen Risiko nicht eindeutig. Es kann mit der Differenzierung der depressiven Störungen, Intensität der Stressfaktoren, Unterschiedlichkeit der Auswirkungen von vielen aktiven Präkursoren und Metaboliten von DHEA verbunden sein, wie auch auch mit der Unterschiedlichkeit der metabolischen Routen von DHEA bei Frauen und Männern. Es ist notwendig die Studien durchzuführen, die die Indikationen zum Einreichen von DHEA in der Depression bestimmen würden.

Le dehydroepiandrosteron (DHEA) dans les mécanismes du stress et de la dépression

Résumé

Le rôle de DHEA dans la dépression est très intéressant. Pour estimer la validité de son application thérapeutique il faut prendre en considération les données concernant son rôle dans les mécanismes de la dépression et dans les maladies cardiovasculaires ainsi que les résultats de recherches cliniques. En analysant la littérature en question on souligne la corrélation de la conception monoaminergique et glucocorticoïde (la dysfonction de l'axe limbique-hypothalamique-pituitaire-ad rénale). Ici la potentialité régulatrice abaissée du système des récepteurs (monoaminergiques, glucocorticoïdes, GABAergiques) du système limbique (potentialité causée par les facteurs génétiques ou par le stress) semble jouer le rôle crucial. En conséquence le niveau du cortisol change – il augmente. L'excès du cortisol, surtout dans la région de l'hippocampe, favorise le développement de la dépression, son effet métabolique augmente le risque des maladies cardiovasculaires et de l'artériosclérose. Le DHEA par son effet anti glucocorticoïde et neuroprotectif peut avoir aussi l'effet antidépressif et antiartériosclérotique. Les examens cliniques démontrent que la thérapie de DHEA pendant la dépression influe positivement sur l'humeur des patients souffrant de la dépression. Pourtant le niveau de DHEA et de SDHEA dans le sérum reste équivoque chez les patients avec la dépression. Chez les animaux les grandes doses de DHEA diminuent le niveau de l'artériosclérose expérimentale. Dans les populations humaines on note la corrélation du niveau assez élevé de DHEA et du risque peu élevé des maladies cardiovasculaires chez les hommes, mais non chez les femmes. Il faut donc continuer les recherches concernant le rôle de DHEA dans la dépression ainsi que dans les maladies cardiovasculaires chez les femmes et chez les hommes.

Piśmiennictwo

1. Morgan ChA, Southwick S, Hazlett G, Rasmusson A i wsp. *Relationships among plasma dehydroepiandrosterone sulfate and cortisol levels, symptoms of dissociation, and objective performance in humans exposed to acute stress.* Arch. Gen. Psychiatry 2004; 61, 8: 819–825.

2. Majewska MD, Demirgoren S, Spivak CE, London ED. *The neurosteroid dehydroepiandrosterone sulfate is an allosteric antagonist of the GABAA receptor*. Brain Res. 1990; 526: 143–146.
3. Compagnone NA, Mellon SH. *Neurosteroids: biosynthesis and function of these novel neuro-modulators*. Front. Neuroendocrinol. 2000; 21: 1–56.
4. Morrow AL. *Recent developments in the significance and therapeutic relevance of neuroactive steroids*. Pharmacol. Ther. 2007; 116 (1): 1–6.
5. Bednarek-Papierska L, Kasperlik-Zaluska A. *Zastosowanie dehydroepiandrosteronu (DHEA) w praktyce klinicznej*. Ordyn. Lek. 2003, 3, 3: 17.
6. Marx ChE, Stevens RD, Shampine LJ, Uzunova V, Trost WT, Butterfield MI i in. *Neuroactive steroids are altered in schizophrenia and bipolar disorder: relevance to pathophysiology and therapeutics*. Neuropsychopharmacol. 2006; 31: 1249–1263.
7. Kaim BA, Letkiewicz M, Budziszewska B, Lasom W. *Znaczenie neurosteroidów w regulacji ośrodkowego układu nerwowego*. Przegl. Lek. 2005; 62,11: 1287–1292.
8. Majewska MD. *Neurosteroids: endogenous bimodal modulators of the GABAA receptor. Mechanism of action and physiological significance*. Prog. Neurobiol. 1992; 38: 379–395.
9. Park-Chung M, Malayev A, Purdy RH, Gibbs TT, Farb DH. *Sulfated and unsulfated steroids modulate gamma-aminobutyric acidA receptor function through distinct sites*. Brain Res. 1999; 29, 830 (1): 72–87.
10. De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joëls M. *Brain corticosteroid receptor balance in health and disease*. Endor. Rev. 1998; 19 (3): 269–301.
11. Cabała WJ, Landowski J. *Układ serotonergiczny i oś limbiczno-podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa (LPPN) w depresji*. Psychiatr. Pol. 2006; 40, 3: 415–430.
12. Hansen SL, Fjalland B, Jackson MB. *Differential blockade of gamma-aminobutyric acid type A receptors by the neuroactive steroid dehydroepiandrosterone sulfate in posterior and intermediate pituitary*. Mol. Pharmacol. 1999; 55 (3): 489–496.
13. Aragno M, Brignardello E, Tamagno E, Gatto V, Danni O, Boccuzzi G. *Dehydroepiandrosterone administration prevents the oxidative damage induced by acute hyperglycemia in rats*. J. Endocrinol. 1997; 155 (2): 233–240.
14. Bastianetto S, Ramassamy C, Poirier J, Quirion R. *Dehydroepiandrosterone (DHEA) protects hippocampal cells from oxidative stress-induced damage*. Brain Res. Mol. Brain Res. 1999; 20, 66 (1–2): 35–41.
15. Kimonides VG, Khatibi NH, Svendsen CN, Sofroniew MV, Herbert J. *Dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA-sulfate (DHEAS) protect hippocampal neurons against excitatory amino acid-induced neurotoxicity*. Proc. Nat. Acad. Sc. USA 1998; 17, 95 (4): 1852–1857.
16. Karishma KK, Herbert J. *Dehydroepiandrosterone (DHEA) stimulates neurogenesis in the hippocampus of the rat, promotes survival of newly formed neurons and prevents corticosterone-induced suppression*. Eur. J. Neurosc. 2002; 16 (3): 445–453.
17. Wu S, Ruan Y, Yin M, Lai W. *Research on the age-related changes in the nitric oxide pathway in the arteries of rats and the intervention effect of dehydroepiandrosterone*. Gerontol. 2007; 53 (4): 234–237.
18. Sachin E, Gumuslu S. *Alterations in the brain antioxidant status, protein oxidation, and lipid peroxidation in response to different stress models*. Behav. Brain Res. 2004; 155, 2: 241–248.
19. Breen KM, Davis TL, Doro LC, Nett TM, Oakley AE, Padmanabhan V i in. *Insight into the neuroendocrine site and cellular mechanism by which cortisol suppresses pituitary responsiveness to gonadotropin-releasing hormone*. Endocrinol. 2008; 149 (2): 767–773.
20. Boudarene M, Legros JJ, Timsit-Berthier M. *Study of the stress response: role of anxiety, cortisol and DHEAs*. Enceph. 2002; 28 (2): 139–146.
21. Yehuda R, Brand SR, Golier JA, Yang RK. *Clinical correlates of DHEA associated with post-traumatic stress disorder*. Acta Psychiatr. Scand. 2006; 114 (3): 187–193.

22. Meewisse ML, Reitsma JB, de Vries GJ, Gersons BP, Olff M. *Cortisol and post-traumatic stress disorder in adults: systematic review and meta-analysis*. *Brit. J. Psychiatry* 2007; 191: 387–392.
23. Checkley S. *The neuroendocrinology of depression and chronic stress*. *Brit. Med. Bull.* 1996; 52: 597–617.
24. Di Luigi L, Guidetti L, Baldari C, Gallotta MC, Sgrò P, Perroni F i in. *Cortisol, dehydroepiandrosterone sulphate and dehydroepiandrosterone sulphate/cortisol ratio responses to physical stress in males are influenced by pubertal development*. *J. Endocrinol. Invest.* 2006; 29 (9): 796–804.
25. Kim EY, Miklowitz DJ, Biuckians A, Mullen K. *Life Stress and the course of early-onset bipolar disorder*. *J. Affect. Disord.* 2007; 99 (1–3): 37–44.
26. Twardowska K, Rybakowski J. *Układ limbiczno-podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowy w depresji – przegląd literatury*. *Psychiatr. Pol.* 1996; 30 (5): 741–755.
27. Van Oers HJJ, De Kloet ER, Li C, Levine S. *The ontogeny of glucocorticoid negative feedback: the influence of maternal deprivation*. *Endocrinol.* 1998; 139: 2838–2846.
28. Dranovsky A, Hen R. *Hippocampal neurogenesis regulation by stress and antidepressants*. *Biol. Psychiatry* 2006; 59 (12): 1136–1143.
29. Conrad CD, LeDoux JE, Magarinos AM, Mc Ewen BS. *Repeated restraint stress facilitates fear conditioning independently of causing Hippocampal CA3 dendritic atrophy*. *Behav. Neurosc.* 1999; 113 (5): 902–913.
30. Bremner JD. *Structural changes in the brain in depression and relationship to symptom recurrence*. *CNS Spectr.* 2002; 7 (2): 129–130, 135–139.
31. Janssen J, Hulshoff Pol HE, Lampe IK, Schnack HG, de Leeuw FE, Kahn RS, Heeren TJ. *Hippocampal changes and white matter lesions in early-onset depression*. *Biol. Psychiatry* 2004; 56 (11): 825–831.
32. Newton SS, Duman RS. *Regulation of neurogenesis and angiogenesis in depression*. *Curr. Neurovasc. Res.* 2004; 3: 261–267.
33. Arantes Goncavales F, Coelho R. *Depression and treatment. Apoptosis, neuroplasticity, and antidepressants*. *Acta Med. Port.* 2006; 19: 19–20.
34. Gallagher P, Malik N, Newham J, Young AH, Ferrier IN, Mackin P. *Antiglucocorticoid treatments for mood disorders*. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008 Jan 23; (1): CD005168.
35. Heuser I i in. *Increased diurnal plasma concentrations of dehydroepiandrosterone in depressed patients*. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 1998; 83, 9: 3130–3133.
36. Assies J, Visser I, Nicolson NA, Eggelte TA, Wekking EM, Huyser J i in. *Elevated salivary dehydroepiandrosterone-sulfate but normal cortisol levels in medicated depressed patients: preliminary findings*. *Psychiatry Res.* 2004; 30, 128 (2): 117–122.
37. Deuschle M, Lippa P, Gilles M, Hamann B, Heuser I. *Antidepressant treatment and dehydroepiandrosterone sulfate: different effects of amitriptyline and paroxetine*. *Neuropsychobiol.* 2004; 50 (3): 252–256.
38. Eriksson E, Sundblad C, Lisjo P, Modigh K, Andersch B. *Serum levels of androgens are higher in women with premenstrual irritability and dysphoria than in controls*. *Psychoneuroendocrinol.* 1992; 17 (2–3): 195–204.
39. Maayan R, Yagorowski Y, Grupper D, Weiss M, Shtauf B, Kaoud MA i in. *Plasma dehydroepiandrosterone sulfate level: a possible predictor for response to electroconvulsive therapy in depressed psychotic inpatients*. *Biol. Psychiatry* 2000; 48 (7): 693–701.
40. Schmidt PJ, Murphy JH, Haq N, Danaceau MA, St Clair L. *Basal plasma hormone levels in depressed perimenopausal women*. *Psychoneuroendocrinol.* 2002; 27(8): 907–920.
41. Allan H i in. *Elevation of the cortisol – dehydroepiandrosterone ratio in drug – free depressed patients*. *Am. J. Psychiatry* 2002; 159: 1237–1239.

42. Michael A, Jenaway A, Paykel ES, Herbert J. *Altered salivary dehydroepiandrosterone levels in major depression in adults*. Biol. Psychiatry 2000; 15, 48 (10): 989–995.
43. Wolkowitz OM, Reus VI, Roberts E, Manfredi F, Chan T, Raum WJ, Ormiston S, Johnson R, Canick J, Brizendine L, Weingartner H. *Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment of depression*. Biol. Psychiatry 1997; 41 (3): 311–318.
44. Jozuka H, Jozuka E, Takeuchi S, Nishikaze O. *Comparison of immunological and endocrinological markers associated with major depression*. J. Int. Med. Res. 2003; 31 (1): 36–41.
45. Schmidt PJ, Daly RC, Bloch M, Smith MJ, Danaceau MA, St Clair LS, Murphy JH, Haq N, Rubinow DR. *Dehydroepiandrosterone monotherapy in midlife-onset major and minor depression*. Arch. Gen. Psychiatry 2005; 62 (2): 154–162.
46. Rabkin JG, McElhiney MC, Rabkin R, McGrath PJ, Ferrando SJ. *Placebo-controlled trial of dehydroepiandrosterone (DHEA) for treatment of nonmajor depression in patients with HIV/AIDS*. Am. J. Psychiatry 2006; 163: 59–66.
47. Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau MA, Adams LF, Rubinow DR. *Dehydroepiandrosterone treatment of midlife dysthymia*. Biol. Psychiatry 1999; 15, 45 (12): 1531–1532.
48. Bednarek-Tupikowska G, Kuryszko J, Kosowska B, Bohdanowicz-Pawlak A, Milewicz A. *The influence of dehydroepiandrosterone on histology of selected organs in rabbits on an atherogenic diet*. Gynecol. Endocrinol. 1999; 13 (4): 238–245.
49. Bednarek-Tupikowska G, Gosk I, Szuba A, Bohdanowicz-Pawlak A, Kosowska B, Bidzińska B, Milewicz A. *Influence of dehydroepiandrosterone on platelet aggregation, superoxide dismutase activity and serum lipid peroxide concentrations in rabbits with induced hypercholesterolemia*. Med. Sc. Monit. 2000; 6 (1): 40–45.
50. Moriyama Y, Yasue H, Yoshimura M i in. *The plasma levels of dehydroepiandrosterone sulfate are decreased in patients with chronic heart failure in proportion to the severity*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000; 85: 1834–1840.
51. Nestler JE, Barlascini CO, Clore JN, Blackard WG. *Dehydroepiandrosterone reduces serum low density lipoprotein levels and body fat but does not alter insulin sensitivity in normal men*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1988; 66 (1): 57–61.
52. Alexandersen i in. *The relationship of natural androgens to coronary heart disease in males*. A Review. Artheroscler. 1997; 125: 1.
53. Thijs L, Fagard R, Forette F, Nawrot T, Staessen JA. *Are low dehydroepiandrosterone sulphate levels predictive for cardiovascular diseases? A review of prospective and retrospective studies*. Acta Cardiol. 2003; 58 (5): 403–410.
54. Tchernof A, Labrie F. *Dehydroepiandrosteron, obesity and cardiovascular disease risk: a review of human studies*. Eur. J. Endocrinol. 2004; 151: 1–14.
55. McClure CV, Johnson BD, Sheps DS, Bittner V, Rutledge T, Shaw LJ i in. *Depression, the metabolic syndrome and cardiovascular risk*. Psychosom. Med. 2008; 70 (1): 40–48.
56. Wysocki H. *Patomechanizmy łączące depresję z chorobą niedokrwienną serca*. W: Dudek D, Zięba A, red. *Depresja w chorobie niedokrwiennej serca*. Biblioteka Psychiatrii Polskiej. Kraków: Komitet Redakcyjno-Wydawniczy PTP; 2001, s. 59–65.
57. Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C. *Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis*. Psychosom. Med. 2004; 66: 802–813.
58. Miller GE, Steller CA, Carney RM, Fredland KE, Banks WA. *Clinical depression and inflammatory risk markers for coronary heart disease*. Am. J. Cardiol. 2002; 52: 15–27.
59. Gałecki P, Kędziora J, Florkowski A, Gałecka E. *Peroksydacja lipidów i aktywność cynkowo-miedziowej dysmutazy podtlenkowej u osób leczonych fluoksetyną z powodu pierwszego epizodu depresji*. Psychiatr. Pol. 2007; 41 (5): 615–624.
60. Carney RM, Fredland KE, Veith RC. *Depression the autonomic nervous system and coronary heart disease*. Psychosom. Med. 2005; 67: 29.

61. Von Kanel R, Mills PJ, Fainman C. *Effect of psychological stress and psychiatric disorders on blood coagulations and fibrinolysis.* Psychosom. Med. 2001; 63: 531.
62. Broadley AJ, Korzun A, Jones CJ. *Arteria endothelial function is impaired in treated depression.* Heart. 2002; 88: 531–544.
63. Haffner SM, Valdez RA, Mykkänen L, Stern MP, Katz MS. *Decreased testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate concentrations are associated with increased insulin and glucose concentrations in nondiabetic men.* Metabol. 1994; 43 (5): 599–603.
64. Rabijewski M, Zgliczyński W. *Positive effects of DHEA therapy on insulin resistance and lipids in men with angiographically verified coronary heart disease – preliminary study.* Endokryinol. Pol. 2005; 56 (6): 904–910.
65. Johannes CB, Stellato RK, Feldman HA, Longcope C, McKinlay JB. *Relation of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate with cardiovascular disease risk factors in women: longitudinal results from the Massachusetts Women's Health Study.* J. Clin. Epidemiol. 1999; 52 (2): 95–103.

Maria Załuska
IV Klinika Psychiatrii IPiN w Szpitalu Bielańskim
01-809 Warszawa, ul. Ceglowska 80

Otrzymano: 4.03.2008
Zrecenzowano: 12.06.2008
Otrzymano po poprawie: 1.09.2008
Przyjęto do druku: 12.02.2009