

5. års oppgave i stadium IV
Det helsevitenskapelige fakultet
Universitetet i Tromsø
9037 Tromsø

DHEA, -oppskrytt kosttilskudd eller viktig hormon? En litteraturstudie.

Av: Sigrid Solli, MK-09

Veileder:

Ragnar M. Joakimsen

Overlege endokrinologi, Medisinsk klinikk, UNN HF

Nøkkelord: DHEA, binyrebarksvikt, livskvalitet, kardiovaskulær sykdom, seksualitet, benmetabolisme, kroppsammensetning

Sammendrag

Bakgrunn

DHEA er et androgen som produseres i binyrene. DHEA's effekter er til dels ukjente, men det finnes hypoteser om dets gunstige effekter på ulikt vev. Ved binyrebarksvikt mangler man egenproduksjon av flere hormoner, deriblant DHEA. Denne oppgaven er en litteraturstudie som gjennomgår gunstige og ugunstige effekter av DHEA-tilskudd, både til personer med normal binyrebark og til personer med binyrebarksvikt.

Metode

Studien tar utgangspunkt i tre oversiktsartikler av randomiserte kontrollerte studier (RCT) der DHEA-tilskudd er intervensjonen. Endepunktene er risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom, bentetthet, kroppssammensetning, seksualitet, nervesystemet og livskvalitet.

Resultat

DHEA-tilskudd normaliserer serumkonsentrasjon av DHEA-S og kan gi gunstig effekt på bentetthet hos kvinner, samt kroppssammensetning hos personer med normal og unormal binyrebarkfunksjon. Hos personer med binyrebarksvikt kan det gi en liten forbedring i livskvalitet. DHEA gir ingen gunstig effekt på seksualfunksjon, kognitiv funksjon eller kardiovaskulær risikoprofil. Tilskudd av DHEA gir ofte plagsomme androgene bivirkninger som økt svetting, akne, ugunstig lipidprofil og hirsutisme. Det kan også gi ugunstig lipidprofil. Det er ikke publisert studier som ser på sammenheng mellom DHEA-tilskudd og harde endepunkter som benbrudd, hjertesykdom eller død.

Diskusjon/konklusjon

Denne litteraturstudien viser at DHEA ikke systematisk fører til gunstige effekter på seksualitet, kognitiv funksjon eller kardiovaskulær risikoprofil i følge randomiserte kliniske studier. DHEA kan i noe grad kan forbedre bentetthet og kroppssammensetning hos personer med normal og unormal binyrebarkfunksjon, samt livskvalitet hos personer med binyrebarksvikt. Konklusjon er at DHEA ikke bør anbefales som kosttilskudd eller som del av behandling på grunn av plagsomme bivirkninger, og at de knapt målbare gunstige effektene sannsynligvis ikke har klinisk betydning.

Forkortelser

RCT – randomized controlled trial

DHEA/DHEA-S – dehydroepiandrosteron/-sulfat

SHBG – sexhormonbindende globulin

BMD – bone mineral density

TAG - triacylglycerol

FDA - Food And Drug administration

DXA - Dual-energy X-ray absorptiometry

ACTH - adrenocorticotropt hormon

CRH – corticotropin releasing hormone

5- α -DHT – 5- α -dihydrotestosteron

HPA – hypothalamus-pituitary-axis

eNOS – endothelial nitric oxide synthase, BORT?

RAAS – renin-angiotensin-aldosteron-system

BDI – Beck depression inventory

APC – aktivert protein C

AR- androgen reseptor

LBM – lean body mass

IGF-1 – insulin-like growth factor-1

Ctx – C-terminal telopeptide of type-1 collagen

ALP- alkalisk fosfatase

L/HDL – low/high density lipoprotein

γ -GT - γ -glutamyl transferase

LBM – lean body mass

Innholdsfortegnelse

1.0 Bakgrunn	5
1.1 Innledning	5
1.2 DHEA, -et hormon fra binyrene	5
1.2.1 Anatomi.....	5
1.2.2 Biokjemi	6
1.2.3 Fysiologi	8
1.2.4 Effekt på det kardiovaskulære system.....	10
1.2.5 Effekt på immunforsvaret.....	10
1.2.6 Effekt på benmetabolisme	11
1.2.7 Effekt på hud.....	11
1.2.8 Effekt på muskler og fettvev (kroppssammensetning).....	11
1.2.9 Effekt på seksualitet	12
1.2.10 Effekt på nervesystemet	13
1.3 Bruk og salg av DHEA	14
1.3.1 Markedsføring.....	14
1.3.2 Økonomi	14
1.4 Endepunkter	15
1.4.1 Myke.....	16
1.4.2 Intermediære	16
1.4.3 Harde	16
1.5 Hvorfor skulle det være viktig	16
1.6 Binyrebarksvikt, -hva er det	17
1.6.1 Epidemiologi	17
1.6.2 Normal fysiologi.....	17
1.6.3 Patofysiologi.....	18
1.6.4 Etiologi	19
1.6.5 Symptomer.....	20
1.6.6 Diagnosen	21
1.6.7 Behandling	21
2.0 Metode og materiale	22
2.1 Valg av metode	22
2.2 Søk og litteratur	23
3.0 Resultater	24
3.1 DHEA til personer med normale binyrer	24
3.1.1 Oversiktsartikler.....	24
3.1.2 Tabeller lånt fra oversiktsartikler.....	25
3.1.3 Endepunkter fra oversiktsartikkel	28
3.1.4 Beskrivelse av utvalgte RCT-studier.....	30
3.2 DHEA til personer med binyrebarksvikt	33
3.2.1 Oversiktsartikkel	33
3.2.2 Tabeller lånt fra oversiktsartikkel.....	34
3.2.3 Endepunkter fra oversiktsartikkel	35
3.2.4 Beskrivelse av utvalgte RCT-studier.....	36
4.0 Diskusjon	38
4.1 Hovedfunn	38
4.2 Begrensninger i kunnskapsgrunlaget	39
4.3 Implikasjoner	40
4.4 Konklusjon	41
Referanser	41

1.0 Bakgrunn

1.1 Innledning

Jeg har valgt å skrive om hormonet DHEA og sykdommen binyrebarksvikt, med særlig fokus på DHEA's potensielle rolle som del av substitusjonsbehandling ved binyrebarksvikt. Jeg ønsker også å finne ut om DHEA har gunstige effekter hos personer med normal binyrebark. Målet er å konkludere med i hvilken grad hormonet kan anbefales både til nevnte pasientpopulasjon som mangler egenproduksjon av hormonet, men også generelt som kosttilskudd til friske personer.

DHEA's fysiologiske rolle hos mennesket er bare delvis forstått. Det har blitt argumentert med at informasjon om DHEA for det meste stammer fra eksperimenter med dyremodeller -mange som fra naturens side ikke har egenproduksjon av stoffet, slik at man dermed sår tvil rundt DHEA's rolle for menneskets helse og velvære.

Binyrebarksvikt er en tilstand som behandles med å gi livsviktige hormoner som kroppen ikke klarer å produsere selv; glukokortikoider og mineralkortikoider.

Tilstanden gir også bortfall av DHEA-produksjon, slik at pasienter med binyrebarksvikt er en gruppe som potensielt kan gi oss mye kunnskap om effektene av DHEA. Når man i studier har observert at mange i denne pasientgruppen rapporterer å ha redusert livskvalitet og fatigue tross for substitusjon av glukokortikoider og mineralkortikoider (1, 2), kan det synes særlig viktig å finne svar på om disse pasientene også trenger DHEA-substitusjon. Optimalisering av hormonsubstitusjon ved produksjonsmangel anses som en av de store utfordringer innenfor endokrinologien (2).

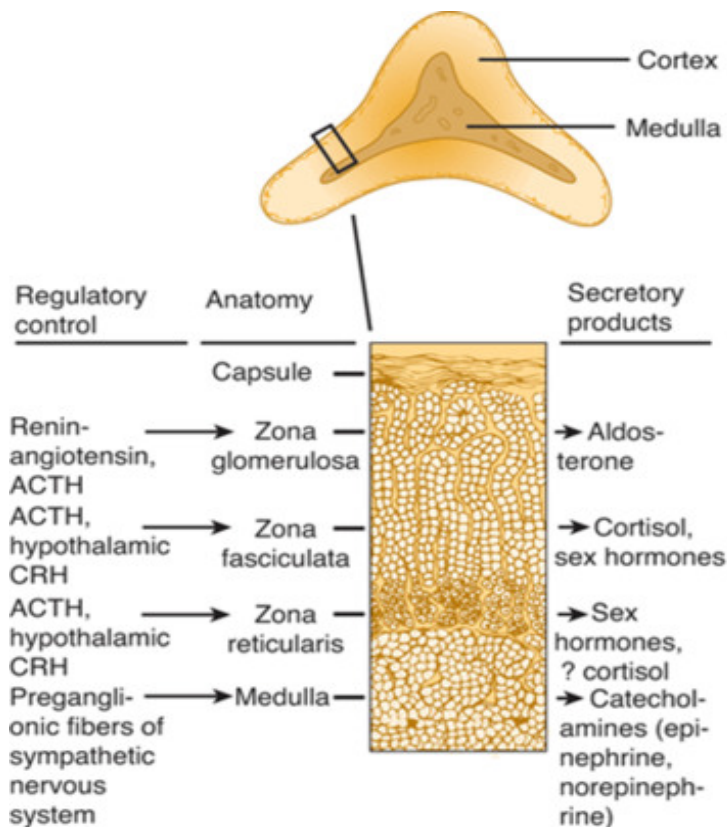
Grunnen til valg av tema er en stor interesse for endokrinologi, der jeg siden tidlige studieår har hatt en fascinasjon over hvordan små kjertler og hormoner kan ha stor påvirkningskraft på kroppen. Særlig interessant synes jeg det har vært å sette meg inn i hormonet DHEA, da dets rolle ikke virker å være helt kartlagt.

1.2 DHEA, -et hormon fra binyrene

1.2.1 Anatomi

DHEA og DHEA-S er naturlig forekommende steroidhormoner. DHEA produseres hovedsakelig i binyrenes zona reticularis. En liten andel dannes i ovariene, i testiklene samt ved perifer omdanning av sulfatformen DHEA-S til DHEA. En mindre

andel DHEA produseres i hjernen (3). DHEA-S produseres kun i binyrene (4). De andre hormonene som dannes i binyrebarken er kortikosteroider (kortisol, kortikosteron) og mineralkortikoider (aldosteron). Binyremargen produserer katekolaminer (adrenalin, noradrenalin) (5).



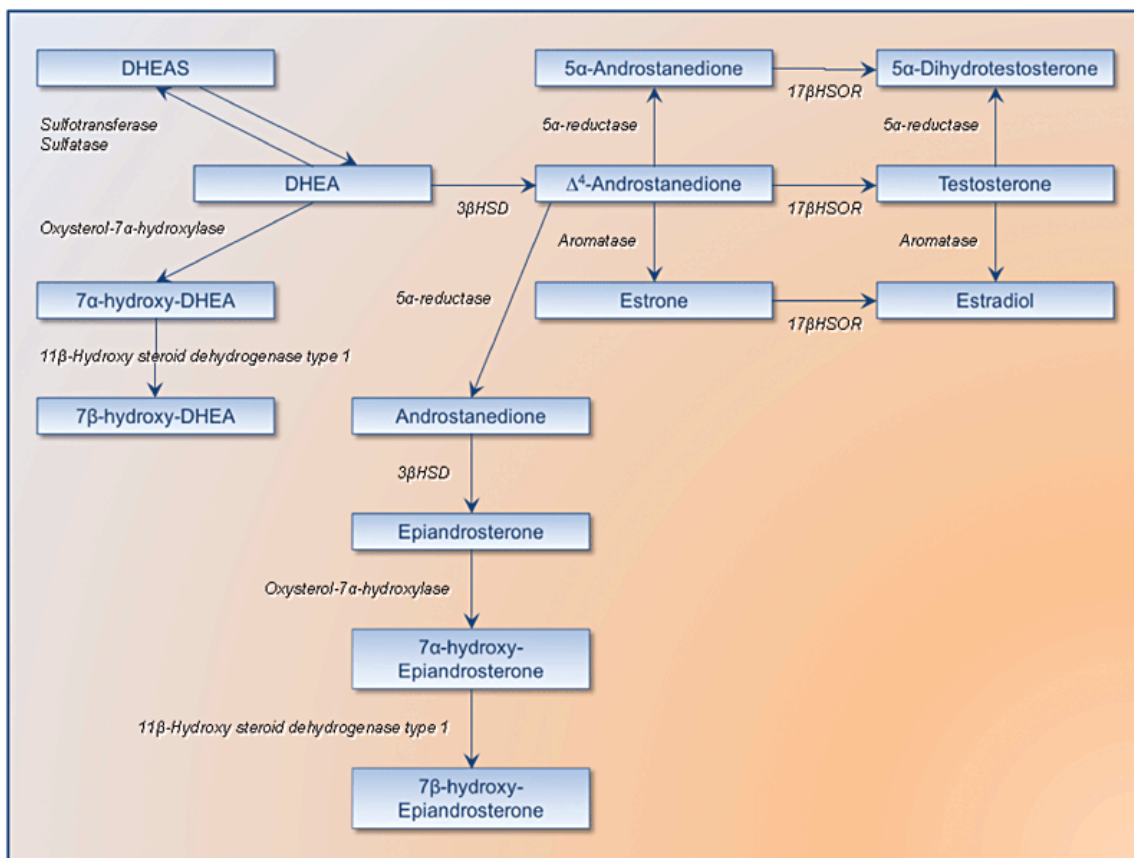
Source: McPhee SJ, Hammer GD: *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine*, 6th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Anatomi, regulering og produkter som dannes i binyrene (5).

1.2.2 Biokjemi

DHEA dannes fra kolesterol. På samme måte som for kortisol, stimuleres syntesen av ACTH (6). DHEA kan betraktes som et prehormon, da det i perifert vev som hjerne, benvev, bryster og ovarier omdannes til blant annet østrogen og testosteron (7). DHEA utsettes raskt for sulfotransferaser som danner DHEA-S som er mer stabil med lengre halveringstid enn DHEA, og endres ikke nevneverdig gjennom kvinners menstruasjonssyklus (som enkelte andre steroidhormoner) (3). Halveringstid for DHEA er 1-3 timer, mens for DHEA-S er den 10-20 timer (4). DHEA-S kan raskt hydrolyseres tilbake til DHEA ved hjelp av sulfataser, alt etter kroppens metabolske behov. DHEA-S er den hydrofile lagringsformen som anses for å være et stort

plasmareservoir for DHEA da disse to hormonene lett kan interkonverteres (8). DHEA-S kan kun dannes i binyrebarken da det er her enzymet sulfuryl transferase er aktivt (4). Det dannes flere biokjemiske derivater fra DHEA, og noe av dets effekter tilskrives ofte disse derivatene. En andel DHEA omdannes til androstendion, som igjen kan omdannes til testosteron (T) eller østron (E1). Alternativt kan det også dannes 5 α -DHT eller østradiol (E2) (3).



Biokjemisk transformasjon av DHEA til forskjellige derivater med ulike fysiologiske og metabolske funksjoner i forskjellige vev. (3)

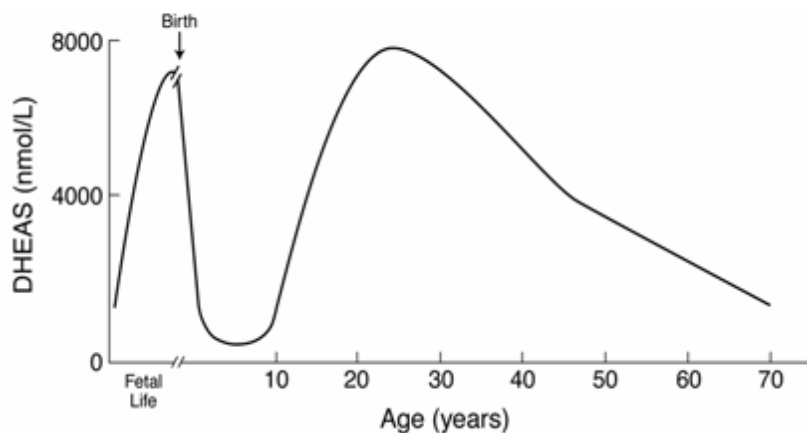
DHEA fraktes i blodet svakt bundet til SHBG mens det meste av DHEA-S fraktes bundet til plasma-albumin. SHBG binder ikke DHEA-S (4). Det er ikke identifisert noen spesifikke proteintransportere for DHEA/DHEA-S alene, da albumin og SHBG fungerer som generelle transportører for svært mange hormoner og substanser. Et av de mest kontroversielle aspektene rundt DHEA's mulige effekt, er at det ikke er identifisert kjernereseptorer som er spesifikke for DHEA (3). Det er velkjent at

glukokortikoider, mineralokortikoider og androgener som testosteron, 5 α -DHT, progesteron og østrogen, ved å binde til spesifikke kjernereseptorer, utøver sin fysiologiske funksjon via genom-mekanismer (3). Det er imidlertid identifisert at steroidhormoner, inkludert androgener, utøver en fysiologisk påvirkning ved non-genomaktivering av non-kjernereseptorer (det vil si påvirker ikke transkripsjonsprosesser via kjernereseptorer) (3). Én av reseptorene som er identifisert og karakterisert, er en membranbundet reseptor som interagerer spesifikt og med høy affinitet til DHEA i endotel, hjerte, lever og nyre (3). Det foreligger ytterligere holdepunkter fra studier som viser at endotelceller som eksponeres for DHEA i ulike konsentrasjoner, produserer doseavhengig nivå av nitrater samt aktivering av eNOS (3). Aktiveringen av eNOS ble i disse studiene ikke hemmet av antagonistisk østrogen-, androgen- eller progesteronreseptorer, noe som ga antagelsen om at dette ble mediert av en *spesifikk* DHEA-reseptor (3). Det er vist at tillegg til å øke eNOS, kan DHEA også øke nivåer av intracellulær cGMP, som også understøtter antagelsen om at DHEA kan mediere non-genom effekter via spesifikke binding til membranbundet reseptor (3).

1.2.3 Fysiologi

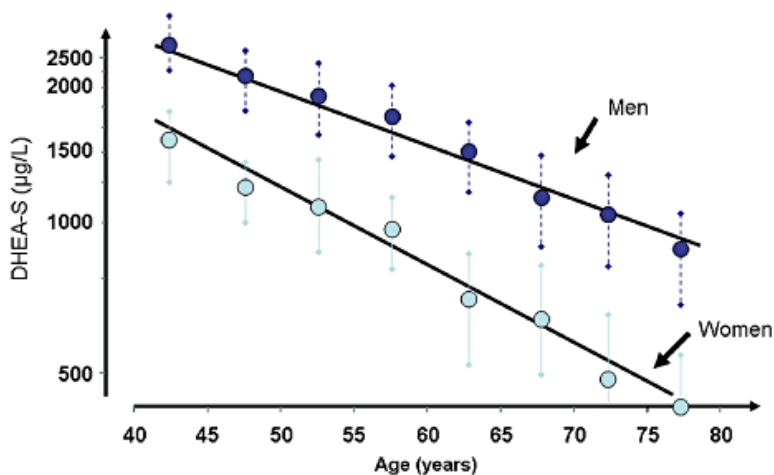
Hos voksne mennesker er det kjønnsforskjeller når det gjelder konsentrasjon av sirkulerende DHEA og DHEA-S (8). Plasma DHEA-konsentrasjoner er i størrelsesordenen 1-4 ng/mL, mens nivåer av DHEA-S er mye høyere, - mellom 250 og 500 ganger høyere, respektivt hos kvinner og menn. 64% og 74% av den DHEA som produseres, omdannes til DHEA-S respektivt hos kvinner og menn (8). Store mengder DHEA og DHEA-S produseres i fosterlivet hos begge kjønn, men produksjon faller raskt etter fødsel og forblir lav gjennom flere år, før syntesen igjen øker og når en topp i løpet av 10-20 års alder (3). Perioden før puberteten der DHEA-produksjonen tar seg opp, kalles adrenarken (4).

Figure 3. Circulating levels of DHEA-sulfate during human aging



Sirkulerende nivåer av DHEA-S gjennom aldring. Adrenarke refererer til starten av DHEA/DHEA-S produksjon fra binyrene, som kan detekteres fra 6 års alder (9).

Sekresjon og serumkonsentrasjon av både DHEA og DHEA-S reduseres kraftig fra ca. 30-40 års alder, med kjønnsforskjeller (10). Som man ser av kurven, er det et brattere fall for kvinner enn for menn.



Reduksjon av DHEA-S hos menn og kvinner som en funksjon av alder. (3)

DHEA's betegnelse som pre-hormon kommer som nevnt av dets transformasjon til testosteron og østrogener. Nyere data indikerer at DHEA/DHEA-S har effekter på ulikt vev, utover sin rolle som substrat for å danne kjønns hormoner (4), også som nevnt på reseptornivå (3). Mange studier av DHEA's effekt er gjort på dyremodeller

som i utgangspunktet ikke har egenproduksjon av stoffet, og det er ikke automatisk mulig å overføre resultater fra dyrestudier til mennesker (3). Det argumenteres også for at de studier som er gjort på mennesker ikke har tilstrekkelig god studiedesign til å trekke konklusjoner på grunn av utilstrekkelig statistisk materiale, for kort observasjonstid og/eller langtidsterapi i farmakologiske doser (suprafysiologiske) som man ikke kjenner langtidseffekten av (3).

Det har blitt gjort studier på mennesker der man har sett på DHEA's effekter på det kardiovaskulære system, immunforsvaret, benmetabolisme, hud, kroppskomposisjon, seksualfunksjon og nervesystemet (3). Mange studier, til dels observasjonsstudier eller studier av liten størrelse og kort varighet, har gitt opphav til mange hypoteser om effektene av DHEA. Jeg vil i fortsettelsen redegjøre for disse hypotesene og bakgrunnen for dem.

1.2.4 Effekt på det kardiovaskulære system

Flere studier antyder at lavt plasmanivå av DHEA/DHEA-S er assosiert med forhøyet risiko for kardiovaskulær sykdom, kardiovaskulær morbiditet, sykdom i koronarkar og aterosklerotisk vaskulær sykdom (8). Studier som er gjort på menn med diabetes type 2 peker i retning av at konsentrasjon av DHEA-S er negativt assosiert med aterosklerose i carotisarteriene, bestemt av intima-medietykkelsen og redusert nivå av APC (antikoagulerende faktor) (8, 11). Videre er det holdepunkter for at DHEA modulerer endotelfunksjon (3). Det er vist at DHEA-behandling hos normotensive menn med hyperkolesterolemi, gir forbedret endotelfunksjon i form av prosentvis økning i flowmediert dilatasjon etter forbigående okklusjon, av en spesifikk arterie (a.brachialis). Det ble i samme studie observert en reduksjon i Plasminogen Activator Inhibitor type 1 (PAI-I er en fibrinolysehemmer) samt en reduksjon i plasma-glukose (12). Det er også holdepunkter for at DHEA kan ha en gunstig effekt på det kardiovaskulære system ved å redusere pulmonal hypertensjon (8). Molekylære mekanismer for den kardioprotektive rollen er fortsatt gjenstand for studier. Mye tyder på at endotelceller, glatte muskelceller, endotel-derivert NO og vasorelaksasjon er nøkkelkomponenter i denne forståelsen (8).

1.2.5 Effekt på immunforsvaret

In vitro og dyrestudier har indikert at DHEA kan ha immunmodulerende egenskaper (3). In vitrostudier viser at DHEA hemmer produksjon av proinflammatoriske

cytokiner som IL-6 og TNF- α (3). Inflammasjonsmarkører som serum amyloid A (SAA) og CRP er vist å være inverst korrelert med DHEA-S-nivåer i blod (3), det vil si, lave nivåer av DHEA-S gir høyere nivåer av SAA og CRP. En observasjonsstudie fra 2005 konkluderte med at DHEA og kortisol gir motsatte effekter på det medfødte immunforsvar, der DHEA virker forsterkende mens kortisol virker svekkende, altså at DHEA har antiglukokortikoide effekter (13). Studier på mus fra 2013 viste at DHEA-terapi har hatt signifikant effekt på å gjenoppbygge både medfødte og ervervede immunrespons hos immunsupprimerte mus, der man antar den anti-glucokortikoide effekten står sentralt (14). DHEA's effekt på immunforsvaret er mest studert på dyr eller in vitro. Man kan ikke utelukke at det også har effekt på menneskets immunforsvar.

1.2.6 Effekt på benmetabolisme

DHEA promoterer proliferasjon og hemmer apoptose av osteoblaster, via mitogen-aktivert protein-kinase signaleringsveier (3). Denne prosessen er antatt å være uavhengig av androgen- og østrogenreseptorer (3). Studier har vist at eldre menn med lavt nivå av DHEA-S som får DHEA-tilskudd, har signifikant høyere bentetthet etter seks måneders behandling (3). En 12 måneder lang RCT fra 2006 med 140 eldre menn og kvinner med lave nivåer av DHEA-S, viste at DHEA tilskudd økte BMD mer enn placebo i hoften totalt, ved trochanter og i collum femoris (3). Flere studier har vist lignende effekter (4). En nyere meta-analyse fra 2013 som tar for seg DHEA-supplement til eldre menn, konkluderer imidlertid med at DHEA-tilskudd ikke forbedret BMD verken lumbalt, i lårhals eller totalt (15). Hypotesen om at DHEA virker beskyttende på skjelettet bekreftes altså i noen studier (men ikke alle).

1.2.7 Effekt på hud

DHEA ser ut til å kunne påvirke hudens struktur og funksjon (3). En velkjent bivirkning av DHEA-tilskudd er fet hud og acne (16). Det hevdes at DHEA forbedrer hydrering i huden, øker talgproduksjon, og muligens forhindrer utvikling av rynker (3). Flere studier har prøvd å finne de molekylære mekanismene bak dette. Det er demonstrert at DHEA administrert direkte på hud øker pro-kollagen produksjon (3).

1.2.8 Effekt på muskler og fettvev (kroppssammensetning)

DHEA's effekter på kroppssammensetning er mye studert. Markedsføringen av hormonet går i stor grad på dens antatte effekter på økt fettforbrenning og økt

muskelmasse (17). Man vet at muskelmassen reduseres med 6% per tiår, begynnende ved ca. 45 år (4). Redusert muskelmasse er blant annet assosiert med økt risiko for fall hos eldre. En oversiktsartikkel rapporterer at studier på eldre mennesker viser en positiv korrelasjon mellom DHEA-nivå i blod og muskelmasse, styrke, mobilitet og redusert risiko for fall (4). Studier som har gått over lengre tid (1 år) viser at DHEA-tilskudd resulterer i signifikant reduksjon i fettprosent samt økt muskelstyrke (3). Andre studier som har gått over kortere tid (3-4 mnd.) viser ingen signifikante endringer i fordelingen mellom fett og muskler (3). En RCT fra 2004 som fulgte 28 kvinner og 28 menn mellom 65 til 78 år i seks måneder, der én gruppe fikk DHEA-tilskudd og den andre ikke, så man signifikant redusert mengde abdominalt fettvev samt subcutant fett hos pasientene som fikk tilskudd. Samme studie viste økt insulinsensitivitet (18). En RCT fra 2011 viste ingen endringer i abdominal fettmasse, størrelse på lårmuskulatur, s-glukose og insulinrespons etter 12 måneder med DHEA-tilskudd (19). En systematisk meta-analyse fra 2013 konkluderer med at DHEA er assosiert med en totalt sett signifikant reduksjon i fettmasse, samt med en trend mot en økning i fettfri kroppsmasse (15). Det er altså flere studier som bekrefter en positiv sammenheng mellom DHEA og effekt på muskler og fettvev. Andre studier har ikke kunnet støtte denne hypotesen (3).

1.2.9 Effekt på seksualitet

Androgenene er viktige komponenter i seksualfysiologien. Hos menn spiller de en kritisk rolle for reproduktiv utvikling og funksjon (10). Hos begge kjønn synker androgenkonsentrasjonen med alderen, men særlig hos kvinner ser man aldersrelatert reduksjon i produksjonen av ovariale og adrenale androgener, som signifikant kan påvirke seksualitet (20). Den nøyaktige rollen androgenene spiller i reproduksjonsfysiologien hos kvinner er mindre studert, men de er essensielle forløpere for østrogensyntesen, og de virker til å ha en rolle i follikkelmodningen (10). En oversiktsartikkel fra 2011 hevder at det finnes holdepunkter for at DHEA-tilskudd forbedrer ovarialfunksjon, øker sjansen for at graviditet skal inntreffe og reduserer antall spontanaborter ved å redusere antall tilfeller med aneuploidi (21). Det har blitt gjort mange studier på sammenhengen mellom seksualitet og DHEA-tilskudd hos postmenopausale kvinner, da disse kvinnene fra naturens side har et fysiologisk lavt nivå av DHEA i blodet. Et review fra 2013 hevder at de fleste studier om DHEA-behandling til postmenopausale kvinner rapporterer fordeler i ulike seksuelle

domener, som for eksempel begjær, fantasier, lubrikasjon, seksuell aktivitet og orgasme (4). Det har det blitt diskutert om applikasjonsmetoden er avgjørende for effekten; en studie på postmenopausale kvinner med vaginal atrofi og som ble behandlet med DHEA administrert vaginalt i 12 uker, fant at vaginal atrofi ble reversert og det ble rapportert fordelaktige effekter i form av lyst, opphisselse, orgasme og mindre smerter ved samleie. Denne studien blitt ansett å være for liten, slik at man ikke kan konkludere med at vaginal DHEA-behandling er et terapeutisk valg ved vaginal atrofi selv om effekten er observert (7). Hos menn er lave nivåer av DHEA relatert til høyere risiko for erektil dysfunksjon, i tillegg til at DHEA-tilskudd kan gi forbedret lyst, seksuell interesse og aktivitet, opphisselse og fantasier (4). Prospektive studier har presentert at det er en invers korrelasjon mellom serumnivåer av DHEA-S og insidensen av erektil dysfunksjon (3). Det finnes også flere RCT med ikke-signifikante funn rundt DHEA's rolle i seksualitet (3, 7, 15).

1.2.10 Effekt på nervesystemet

Deler av DHEA-produksjonen foregår i hjernen. Dette skjer uavhengig av de endokrine kjertler i binyrebarken (3). DHEA har multiple effekter på nervesystemet (22). Studier har funnet at DHEA er implisert i den abnormale glutamatfrigjøring i det limbiske system som man ser ved angst og depresjon (3). DHEA nivåer er vist å være inverst korrelerte med depressive symptomer, og reduserte konsentrasjoner av både DHEA og DHEA-S har blitt rapportert hos deprimerte pasienter (3). DHEA har også en rolle i moduleringen av dopaminfrigjøring, samt dopamin reseptoraktivitet (3). Det er sannsynlig at en ubalanse i kortisol/DHEA ratio kan bidra i patofysiologien til stressrelaterte psykiatriske sykdommer (23). Det er også mye som peker på at DHEA kan ha en nevroprotektiv rolle i CNS, med potensiell effekt på nevrogenese og nevronal overlevelse i humane nerveceller (24). En studie fra 2004 viste at DHEA hadde en stimulerende effekt på humane nerveceller som ble kultiverte fra føtal cortex, bl.a ved å øke veksthastigheten på nervecellene (24). Det er fortsatt mye som ikke er kartlagt innenfor dette området tross for flere in vitrostudier og dyrestudier som støtter teorien om at DHEA har effekt på hjerneceller (3).

1.3 Bruk og salg av DHEA

1.3.1 Markedsføring

DHEA er i Norge klassifisert som et legemiddel, men uten generell markedsføringstillatelse (16). For lovlig bruk må lege søke om godkjenningsfritak. Et av produksjonsfirma for legemidlet DHEA i Norge kaller seg Life Extension (25). Dette navnet samsvarer for øvrig med hvordan hormonet markedsføres som kosttilskudd. Det er forbudt for privatpersoner å importere DHEA (16). Som anabolt androgen steroid når det administreres eksogent, har DHEA stått på dopinglisten, klassifisert av Den Internasjonale Olympiske Komité (IOC) siden 1997 (6, 26). DHEA har i mange år blitt markedsført som "ungdomshormonet", "sexhormonet" og "morhormonet" (17). Begrepet "mor" refererer til at det er en forløper til østrogen, testosteron og andre steroidhormoner (17). Enkelte nettsider hevder at "riktig bruk" av DHEA kan lede til et bredt spekter av helsefordeler, som å spille en nøkkelrolle for hormonbalansen, øke sexlyst, redusere stress, redusere sykdom, feilernæring og mangeltilstander (17). Det hevdes på kommersielle nettsider at DHEA bl.a beskytter nerveceller mot degenerative sykdommer, at det har betydelige "anti-kreft" og "anti-svulst" effekter samt at det reverserer aldringsprosessen (17). Det finnes en bransje innenfor alternativ medisin som markedsfører midler som sies å ha egenskaper som stimulerer binyrene til økt DHEA produksjon (17). Man finner reklame for disse naturpreparater på internett, i ukeblader rettet mot kvinner samt i såkalte herremagasiner (27-29). Salget foregår over nett. Markedsføringen er bred og må anses som villedende sett fra et kunnskapsbasert medisinsk ståsted. I 1994 fastslo det amerikanske Food and Drug Administration (FDA) at kjemisk fremstilt DHEA ikke skulle reguleres som legemiddel, men som kosttilskudd (16). I USA selges dermed kjemisk fremstilt DHEA over disk, og det eksisterer en betydelig markedsføring av stoffet på internett. Et av budskapene fra markedsføringen er at DHEA muligens kan ha en prestasjonsfremmende effekt hos idrettsutøvere da det har en antikatabol effekt (6). Noe DHEA vil som tidligere nevnt også metaboliseres til testosteron – dermed kan man få den anabole effekten, noe som igjen gjør det sannsynlig at det fortsatt brukes i relativt stor utstrekning i ulike idrettsmiljø (6).

1.3.2 Økonomi

For at et legemiddelfirma skal være interessert i å produsere og markedsføre et legemiddel må de være sikre på at de har patentrettigheter på legemidlet og

holdepunkter for at det kommer til å være økonomisk lønnsomt. En vesentlig hensikt med patentrettighetssystemet er å stimulere til utvikling av nye legemidler (30). Patentretten begrenser konkurransen og fører dermed til en høyere pris for produktet enn om enhver fritt kunne fremstille og selge det (30). For å få godkjent et legemiddel må det være vist at det har en helsebringende effekt, dvs. studier må vise til signifikante og overbevisende resultater, i tillegg til at de ikke må ha for mye og/ eller alvorlige bivirkninger. Prosessen er tidkrevende og skal kvalitetssikres i mange ledd. Et hormon som DHEA foreligger allerede i sin naturlige form –nettopp derfor er det ikke noe nytt å syntetisere, dvs. patentrettigheter blir problematisk. Er det slik at det ikke er gunstig å forske på eller markedsføre DHEA som et legemiddel i USA (som er et av de ledende land med tanke på markedsføring av nye legemidler), fordi det allerede foreligger som kosttilskudd med salg over disk? Er det "old news" og dermed ingenting å hente, rent økonomisk, på å løfte det opp fra kosttilskudd-kategorien? Eller handler det også om kvaliteten på studiene som er gjort, samt at resultatene for DHEA's effekt rett og slett ikke er overbevisende? Jeg vil presisere at dette kun er mine refleksjoner rundt temaet og har ikke noe svar på dette.

1.4 Endepunkter

Med endepunkt menes at man har definert en effekt av intervensjonen som man er interessert i å si noe om. I studier som omhandler helse er man i prinsippet opptatt av to effekter (endepunkter); livskvalitet og livslengde. Harde endepunkter er de som måler livslengde og livskvalitet direkte, -og jo mer indirekte endepunktene er knyttet til livskvalitet og livslengde, jo mykere er de. Fordi livskvalitet er mye vanskeligere å definere og måle enn livslengde, så er det i seg selv et mykere endepunkt enn livslengde.

Myke eller intermediære endepunkter er ofte utvalgte biologiske markører eller prediktorer. Når det gjelder harde endepunkter er utfordringen at vi sjelden har store nok forskjeller i dødelighet til at det kan påvises, - og dermed måler vi noe vi tror er relatert til dødelighet, som for eksempel inflammasjonsmarkører, lipidprofil eller endotelfunksjon. I denne oppgaven er det mest relevant å se på intermediære og myke endepunkter for eksposisjon (DHEA-behandling), da det ikke finnes studier som måler harde endepunkter.

For å velge myke eller intermediære endepunkter er det viktig at de har relevans. Det bør være en statistisk relasjon til aktuell tilstand, og/eller det bør finnes et patofysiologisk grunnlag for å anta at endepunktene reflekterer (sykdoms-)prosessen (31). Denne oppgaven vil ta for seg følgende endepunkter:

1.4.1 Myke

Livskvalitet (da det er kjent at binyrebarksviktpasienter klager over dette), fatigue, velvære, kognitiv funksjon, seksualitet og kroppscomposisjon.

1.4.2 Intermediære

Risiko for kardiovaskulær sykdom (lipider, glukose og blodtrykk), bentetthet, økte nivåer av inflammasjonsmarkører i blod.

1.4.3 Harde

Det er ingen holdepunkter for at DHEA er livsnødvendig, dermed er ikke reell sykdom eller død inkludert som endepunkt.

1.5 Hvorfor skulle det være viktig

DHEA markedsføres bredt og brukes av mange. Kosttilskuddmarkedet i USA er i kraftig vekst og ble i år 2000 estimert til 16 milliarder US dollar, hvorav en av årsakene til veksten var at DHEA ble mulig å kjøpe over disk (32). Disse tallene er skyhøye, og gjør at man burde ha en oversikt over hva dette stoffet gjør med kroppen.

Ved binyrebarksvikt har man kronisk redusert produksjon av binyrebarkhormoner, deriblant DHEA. Foreløpig er å erstatte dette hormonet ikke en del av behandlingen, men det er viktig å vite om dette bør være en naturlig del av substitusjonsbehandlingen på lik linje med kortikosteroider og mineralkortikoider. Ut fra fysiologiske betraktninger skulle man kunne forvente at DHEA hadde effekt hos disse pasientene. Funn fra studier på friske personer kan neppe overføres til andre grupper, - men negative funn fra studier hos pasienter med binyrebarksvikt kan muligens ha overføringsverdi til andre grupper. Virker ikke DHEA-tilskudd hos de med binyrebarksvikt, så kan det være sannsynlig at det ikke har effekt hos noen.

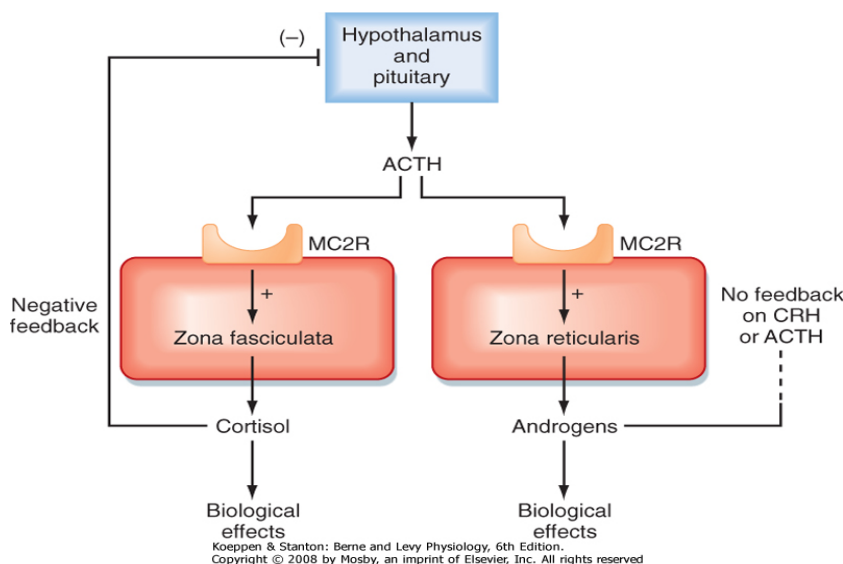
1.6 Binyrebarksvikt, -hva er det

1.6.1 Epidemiologi

Insidensen av kronisk primær binyrebarksvikt er 4,7-6,2 per 1000000 i hvite befolkninger inkludert i Norge, mens prevalensen er 93-140 per 1000000 (33). Forekomsten er økende, noe man mener henger sammen med økt insidens av autoimmun adrenalitt som er en av hovedårsakene til sykdommen. Diagnosen stilles hyppigst i 40-årene og er hyppigere blant kvinner enn menn. Komplikasjonen Addison krise forekommer meget sjeldent. (33)

1.6.2 Normal fysiologi

Binyrebarken produserer glukokortikoider, mineralokortikoider og androgener. Glukokortikoidsekresjon (kortisol, kortikosteron) reguleres av ACTH som produseres i hypofysen. ACTH reguleres av CRH som produseres i hypothalamus. Kortisol har negativ feedback på både ACTH og CRH. Denne reguleringen skjer via HPA-aksen. CRH reguleres av ulike neurotransmittere fra forskjellige deler av hjernen. ACTH regulerer også produksjon av mineralokortikoider (aldosteron) og androgenene (DHEA, DHEA-S). Aldosteron reguleres i tillegg via RAAS. (5)



Hypothalamus-pituitary-adrenal axis (HPA axis). ACTH stimulerer både kortisol og adrenale androgener, men kun kortisol har negativ feedback på ACTH og CRH (34). Illustrasjonen viser ikke at mineralokortikoider stimuleres av ACTH på samme måte som kortisol og androgener (35).

Glukokortikoidene har katabol effekt på muskelvev og fettvev. Hovedmekanismene for dette er degradering av proteiner og fett som danner substrater for metabolismen. Effekten på lever er noe annerledes, der de har syntetisk effekt med dannelse av glukose og glykogen, proteiner og fettsyrer. Ved faste hjelper glukokortikoidene til med å opprettholde plasmaglukose ved flere mekanismer, blant annet ved hemme glukoseopptak i muskel og fettvev (anti insulin-effekt), øke glukoneogenese samt glykogensyntesen. Glukokortikoidene påvirker immunsystemet på en anti-inflammatorisk/suppressiv måte. Hjerte/kar-systemet påvirkes i form av økt cardiac output samt økt perifer kartertonus. Nyrene blir påvirket i form av økt glomerulær filtrasjonsrate (GFR). En annen viktig egenskap ved glukokortikoidene er at de har en permissiv effekt, det vil si at små mengder må være tilgjengelige for at andre metabolske prosesser skal kunne skje. Økt sekresjon av ACTH og glukokortikoider er livsnødvendig ved økt stress på organismen. Mineralkortikoider (aldosteron) reguleres av både ACTH og RAAS. Aldosteron har effekt på nyrene, colon, duodenum, spyttkjertlene og svettekjertlene. I nyrene fører aldosteron til at natrium retineres og kalium sekreseres til urin. I de andre målorganene virker den ved å øke natrium reabsorpsjon (5). Androgenenes (DHEA/DHEA-S) antatte effekt på ulikt vev er nøye presentert i teksten over.

1.6.3 Patofysiologi

Binyrebarksvikt kan deles inn i primær og sekundær form. Primær svikt skyldes destruksjon eller dysfunksjon av vev i binyrebarken. Sekundær svikt skyldes manglende ACTH sekresjon fra hypofysen, eller sjeldnere manglende CRH sekresjon fra hypothalamus. Sekundær svikt er oftest assosiert med for rask nedtrapping av eksogent tilførte glukokortikoider. (5)

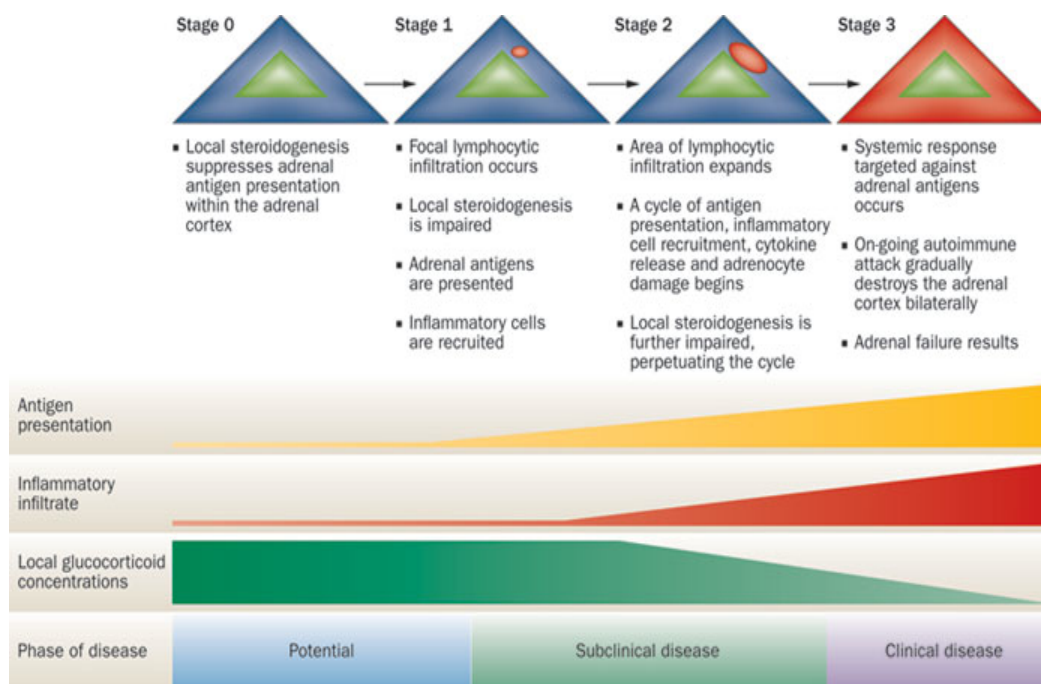
Ved binyrebarksvikt reduseres utskillelsen av glukokortikoider, mineralkortikoider og androgener. Det er i hovedsak mangel på de to førstnevnte som gir symptomer. Gradvis adrenokortikal destruksjon, som er den man ser ved autoimmunitet, tuberkulose og andre infiltrative sykdommer, gir gradvis reduserte reserver av glukokortikoider og mineralkortikoider. Basal sekresjon kan være normal, men øker ikke som nødvendig som respons på stress eller kirurgi. Dermed kan stress som for eksempel traume eller infeksjon utløse en akutt adrenal krise (Addison krise). Det er én kjent patofysiologisk mekanisme som kan gi akutt destruksjon av binyrene; bilateral blødning som oftest er assosiert med meningokokksepsis hos barn

(Waterhouse-Friedrichsen syndrom) eller pseudomonassepsis. Hos voksne er blødning i binyrene assosiert med antikoagulasjonsterapi. (5)

1.6.4 Etiologi

Primær binyrebarksvikt (Mb Addison) skyldes i de fleste tilfeller autoimmun destruksjon av binyrebarken (>80%), der man ser dannelse av antistoffer mot binyrebarken, enten isolert eller som en del av en tilstand som kalles autoimmun polyglandulært syndrom type 1 eller type 2. De adrenale antistoffer er av flere typer, hvorav to er viktigst: adrenal cortex antistoffer (ACA) og antistoffer mot 21-hydroxylase enzym (CYP450c21). Sistnevnte er spesifikt for Addison sykdom. Fordi binyrebarksvikt ikke oppstår før mer enn 90% av kjertelen er ødelagt, vil mange pasienter i starten være asymptomatiske. Antistoffer mot annet vev er ikke uvanlig hos pasienter med binyrebarkinsuffisiens: mot thyroidea ses hos opp mot 45%, mot ventrikkel parietalcelle hos opp mot 30%, mot parathyroidea hos 29%, mot gonadeceller hos 17%, mot intrinsisk faktor hos 9% og mot pancreas øyceller hos 8%. Det er dermed ikke overraskende at autoimmun binyrebarksvikt er assosiert med andre autoimmune endokrine sykdommer. Noen av disse tilstandene kan lede til diagnosene autoimmune polyendokrint syndrom type I eller II (APS-I, APS-II). (5)

Tidligere var adrenal tuberkulose en viktig årsak til binyrebarksvikt (hematogen spredning av bakteriene til binyrene fra annet fokus), mens det nå regnes som mindre viktig grunnet lavere prevalens. Enda sjeldnere årsaker er granulomatøse sykdommer (for eksempel histoplasmose), sarkoidose, amyloidose, blødninger eller infarkt i binyrene, metastaser og AIDS-relatert adrenalitt (skyldes oftest cytomegalovirus som gir nekrose av binyrebarken) (5). Medikamenter som ketokonazol og etomidat kan gi destruksjon av binyrebarken (33). Enkelte genetiske sykdommer kan gi primær binyrebarksvikt, som for eksempel congenital adrenal hyperplasi (CAH) der man ikke får dannet kortisol på grunn av enzymdefekt; i stedet dannes større mengder androgener. Andre genetiske sykdommer er adrenal hypoplasi, som skyldes ACTH resistens (insensitivitet). (5)



Gradvis immunmediert destruksjon av binyrebarken hos pasienter med autoimmun Addison sykdom. Økt antigenpresentasjon gir økt inflammasjon i kjertelen med celledødelighet og ødelagt glukokortikoidproduksjon til følge (36).

1.6.5 Symptomer

Oftest er symptomene ved binyrebarksvikt vage og uspesifikke. Svakheter, letargi, økt tretthet, anoreksi, kvalme og oppkast er vanlige symptomer. Andre kliniske manifestasjoner av tilstanden er hyponatremi, hyperkalemi, hypotensjon og hypoglykemi (5). Hyperkalsemi er ikke uvanlig. Normokrom anemi og eosinofili kan forekomme. Så lenge det er et jevnt inntak av kalorier unngås som regel hypoglykemi, men så snart en fastetilstand oppstår vil ikke organismen kunne mobilisere glukose fra glukoneogenesen eller glykogenolysen, og hypoglykemi kan inntreffe (5). Hyponatremi og hyperkalemi skyldes mangel på mineralokortikoider, der natrium tapes mens kalium ikke skiller ut som normalt fra nyretubuli. Salt "cravings" har blitt rapportert hos 20% av pasienter med binyrebarksvikt (5). Hypotensjon kan gi svimmelhet og synkope. Hyperkalemi kan gi arytmier. Glatt muskulatur i blodårer kan bli mindre responsive på adrenalin/noradrenalin (mangel på glukokortikoidenes permissive rolle), dermed klarer ikke organismen og kompensere for hypovolemi med vasokonstriksjon (5). Hyperpigmentering i huden og slimhinner ses som et resultat av forhøyet ACTH, og oppstår kun ved primær binyrebarksvikt. Tap av kroppsbeholdning i aksillene og rundt kjønnsorganer skyldes mangel på androgener. Vitiligo oppstår hos

4-17% av pasienter med autoimmun adrenalitt. Man kan også se manglende evne til å skille ut overflødig kroppsvann, som er relatert til økt sekresjon av ADH fra hypofysens baklapp (5). Dette forverrer en allerede etablert hyponatremi. En komplikasjon som kalles "glucose fever" kan oppstå hvis pasienter med binyrebarksvikt får glukoseinfusjon. Glukosen gjør at vann strømmer fra intracellulærommet til ekstracellulærommet (dilusjon) (5). Det dannes en osmotisk gradient mellom interstitiell væske og reguleringscenteret for temperatur i hypothalamus, der cellene vil bli dysfunksjonelle og høy feber oppstår. Pasienten kan kollapse og dø i denne situasjonen. Akutt adrenal krise (Addison krise) kan forekomme ved økt belastning på organismen, noe som øker dens krav til mengde sirkulerende glukokortikoider. Utløsende faktorer kan være infeksjon, traumer, kirurgi og dehydrering. Pasientene har ofte feber, smerter, er svake og forvirrede. Kliniske funn kan være hyponatremi, hypoglykemi, hyperkalemi, lymfocytose, nøytropeni, hypotensjon, redusert nyrefunksjon, evt. utvikling av hypovolemt sjokk som ikke svarer på behandling, og død. (5)

1.6.6 Diagnosen

Kortisol måles kl08 om morgenen. Deretter gis syntetisk ACTH i.v/i.m. Man måler nye kortisolnivåer etter 30 min. og 60 min. Normalt vil man ha verdier innenfor referanseområdet kl08, og dobbel mengde eller mer etter kunstig administrert ACTH. Ved primær binyrebarksvikt vil man ha lavt s-kortisol kl08 og lite eller ingen økning etter gitt ACTH. Måler man p-ACTH vil den være høy, og s-aldosteron vil være lav. (5)

1.6.7 Behandling

Substitusjon av binyrebarkens hormoner vil oftest være livslang behandling. Målet er å få optimal livskvalitet, med lavest mulig risiko for metabolske ugunstige hendelser og komplikasjoner (33). Mange pasienter med Addison sykdom har tiltross substitusjonsbehandling vedvarende slapphetssymptomer og redusert stresstoleranse (33). Trolig behandles de fleste med høyere doser glukokortikoider enn det som er fysiologisk normalt; dette kan ha negative effekter på bl.a benmetabolisme (33). Behovet for mineralkortikoid er nøye relatert til inntak og tap av elektrolytter. Dette bedømmes klinisk etter tendensen til ortostatisk hypotensjon og salthunger. Dosering evalueres etter måling av natrium, kalium og renin (33). Ved Addison krise skal pasienten innlegges på sykehus øyeblikkelig for i.v behandling og

monitorering. Konsekvensen av mangel på androgener er gjenstand for diskusjon – det er dette denne oppgaven ønsker å gi et svar på.

2.0 Metode og materiale

2.1 Valg av metode

Denne studien er en litteraturstudie. Arbeidsprosessen begynte med å finne tema, finne veileder, lage prosjektbeskrivelse/problemstilling og lese generell litteratur innenfor endokrinologi og binyrebarksvikt. Det ble etter hvert mest tidkrevende å finne frem til og lese de beste artikler og studier, for så å velge ut hva man skal bruke og deretter beskrive resultatene av dette. Jeg har hatt jevnlig e-post korrespondanse med veileder og fått nyttig hjelp til både små og store utfordringer i prosessen som jeg er svært takknemlig for.

Tidspunkt i arbeidsprosessen	Utført arbeid
De første 4 uker	Funnet tema og veileder, laget problemstilling og prosjektbeskrivelse, funnet primærlitteratur, startet fordypning. Laget fremdriftsplan. Lært å søke i databaser, kildeprogram og hvilken struktur det er ønsket i 5.års oppgaven
De neste 2 uker	I hovedsak søk i databaser, grovseleksjon på relevante artikler/studier. Lært om kvalitet på ulik studiedesign. Lest litteratur som skal brukes i bakgrunnsdel. Begynt skriving av bakgrunnsdel
De siste 12 uker	Skrevet oppgaven. Ytterligere lærdom om selektering av studier og artikler. Brukt relativt mye tid på resultatdel, strukturering av stoff og å kutte ned mengde stoff

Tabell: oversikt over arbeidsprosessen.

Siden det er en begrenset studentoppgave har jeg ikke som mål å *gjennomgå alle* publiserte RCT på emnet DHEA-tilskudd, men å gi en representasjon av de fleste av store, gode RCT ved hjelp av nylig publiserte oversiktsartikler.

Om studier generelt kan man si at de gjøres for å finne svar på spesifiserte spørsmål og/eller teste hypoteser. Avhengig av studiedesign, så er det mer eller mindre rom for feilkilder og systematiske feil, såkalt bias. Studier uten kontroller og observasjonsstudier kan være gode for å beskrive populasjoner, men ikke for å teste effekten av en intervensjon. En klinisk kontrollert studie gir lite rom for feilkilder, og er den randomisert i tillegg, så er det ytterligere mindre rom for at andre faktorer skal kunne forklare de effekter man ser. En begrensning i RCT-studier, er at populasjonene er selekterte, slik at resultatene ikke alltid kan generaliseres. Med hensyn til studiedesign for kvantitative studier, eksisterer det altså hierarki for studienes reproduserbarhet, eller sagt med andre ord – hvor mye man kan stole på resultatene. RCT-studier er øverst i dette hierarkiet og dermed er det mest naturlig å bruke disse i studentoppgave som denne.

Det er gjort tallrike RCT som omhandler DHEA-tilskudd til både pasienter med normal binyrebark, men også til pasienter med binyrebarksvikt. Studiene har ulik grad av kvalitet med hensyn til varighet, studiedesign, antall deltakere etc. Jeg har valgt å ta utgangspunkt i tre nylig publiserte oversiktsartikler, samt også inkludere RCT publisert etter siste oversiktsartikkel. Videre har jeg valgt ut noen store gode enkeltstudier som beskrives mer detaljert.

2.2 Søk og litteratur

Konkrete søk etter litteratur har blitt utført august 2013 og januar-april 2014 i databasen Pub.Med og The Cochrane library. Jeg har brukt én fagbok som primærlitteratur; Stephen J. McPhee GDH. Pathophysiology of disease: an introduction to Clinical Medicine. Sixth ed 2010. Jeg har også brukt Norsk elektronisk legehandbok som kilde.

Noen søk i Pub.Med er gjort noe usystematisk i en tidlig fase for å få en viss oversikt over tema, der jeg har lest flere reviews og kommentarartikler. Disse oversiktsartikler har blitt brukt som primærkilder under bakgrunnsdelen av oppgaven. Søkene har etter hvert blitt systematiske; for DHEA til personer med normal binyrebark har jeg brukt søkeordene "review AND DHEA* AND randomized trial" i Pub.Med, samt

”DHEA” i Cochrane library med begrensningen ”other reviews” hvor jeg fant to gode oversiktsartikler. For søk etter oversiktsartikkel til pasienter med binyrebarksvikt har jeg søkt etter ”review AND DHEA* AND hypoadrenalism” og funnet et systematisk review og meta-analyse av RCT.

Jeg ønsket å undersøke om det fantes store, gode RCT av nyere dato enn oversiktsartikkelen fra 2009, og søkte i Pub.Med med ordene ”DHEA* AND hypoadrenalism” med begrensningen fem år og fant én studie som skilte seg ut med hensyn til varighet og antall inkluderte endepunkter. Denne vil bli beskrevet. Andre nyere RCT på pasienter med binyrebarksvikt hadde en kortere oppfølgingsperiode, og/eller inkluderte få endepunkter og ble derfor selektert bort (37, 38). En stor del av arbeidet ble etter hvert å strukturere, selektere og redusere mengden stoff jeg skulle inkludere i oppgaven.

3.0 Resultater

3.1 DHEA til personer med normale binyrer

3.1.1 Oversiktsartikler

Forfatter av review	Antall RCT inkludert	Populasjon	Intervensjon	Endepunkter	Resultat
Corona et al. 2013 (15)	25	1353 eldre menn (noen studier inneholder også kvinnelige deltakere)	Oralt DHEA vs. placebo	Metabolske parametre, ben-parametre, hormonnivå, seksual-funksjon	Signifikant effekt på kroppskomposisjon men som er et resultat av DHEA transformasjon til derivater som f.eks androgener og østrogener. Ingen effekt sammenlignet med placebo på øvrige endepunkter.
Davis et al. 2011 (39)	31	Postmenopausale kvinner (noen studier inneholder også mannlige deltakere)	Oralt DHEA + noen få RCT med vaginal-krem med DHEA, vs. placebo	Seksual-funksjon, velvære, blodlipider, insulin-sensitivitet, bentetthet, kognitiv funksjon	Ingen effekt på noen av nevnte endepunkter

Corona et al. inkluderer i følge sin tittel utvalgte RCT-studier der deltakere er menn. Davis et al. inkluderer i følge i sin tittel kvinner. Allikevel ser man at begge kjønn er representert i begge artikler. Noen av de samme RCT er beskrevet i begge: 10 av de RCT som er med hos Corona et al. (inkludert 25 RCT) er også med hos Davis et al (inkludert 31 RCT). Som tabellen over viser, har de to oversiktsartiklene målt noe ulike endepunkter. I det følgende vil jeg presentere tabeller med oversikt over RCT fra disse to artiklene. Corona et al. har én tabell, mens Davis et al. har fire tabeller. Til sammen vil de kunne gi en god oversikt over hvilke store og gode RCT-studier som finnes på personer med normal binyrebark. Totalt blir det 46 RCT.

3.1.2 Tabeller lånt fra oversiktsartikler

Tabell 1: karakteristikk og utfall av alle RCT som er inkludert i oversiktsartikkelen fra Corona et al. fra 2013. (15):

Table 1. Characteristics and Outcomes of the Randomized, Placebo-Controlled Clinical Studies Included in the Meta-Analysis

Study (Ref.)	No. of Patients (DHEA/Placebo)	Trial Duration, wk	Outcomes	Age, y ^a	Daily Dose, mg	Design	Randomization	Blinding	Dropout	Intention to Treat
Nestler et al, 1988 (12)	5/5	4	BC, H, MP	24.1 ± 1.0	1600	Parallel	A	A	A	Not documented
Morales et al, 1994 (13)	13/13	24	BC, H, MP, SF	53.7 ± 2.5	50	Crossover	A	A	A	Not applicable
Yen et al, 1995 (14)	13/13	12	BC ^b	40–70	50	Crossover	NA	NA	A	Not applicable
Morales et al, 1998 (15)	9/9	24	BC, ^b H, MP, B	55.6 ± 1.9	100	Crossover	A	A	A	Not applicable
Flynn et al, 1999 (16)	20/20	12	BC, H, MP	60–84	100	Crossover	A	A	A	Not applicable
Reiter et al, 1999 (17)	17/13	24	H, SF	56.5	50	Parallel	A	A	A	Not documented
Baulieu et al, 2000 (18)	66/67	52	H, B	60–79	50	Parallel	A	A	A	Not documented
Arlt et al, 2001 (19)	22/22	16	H	59.3 ± 5.6	50	Crossover	A	A	A	Yes
van Niekerk et al, 2001 (20)	46/46	13	SF, QOL	68.5 ± 3.8	50	Crossover	A	A	A	Not applicable
Khan et al, 2002 (21)	43/43	24	H, B	66.0 ± 6.4	90	Crossover	A	A	A	Not applicable
Jedrzejuk et al, 2003 (22)	12/12	12	BC, H, MP	59.0 ± 4.8	50	Crossover	A	A	A	Not applicable
Kawano et al, 2003 (23)	12/12	12	H, MP	54.1 ± 1.0	25	Parallel	A	A	A	Not documented
Villareal et al, 2004 (24)	15/14	24	H	71.0 ± 3.6	50	Parallel	A	A	A	Yes
Jankowski et al, 2006 (25)	35/35	52	BC, ^b B	68.8 ± 6.5	50	Parallel	A	A	A	Yes
Martina et al, 2006 (26)	12/12	8	H, MP	65.4 ± 3.4	50	Parallel	NA	A	A	Not documented
Nair et al, 2006 (27)	29/31	104	BC, ^b H, MP, B, QOL	67.7 ± 3.8	75	Parallel	A	A	A	Not documented
Villareal et al, 2006 (28)	29/27	40	H	71.5 ± 4.0	50	Parallel	A	A	A	Not documented
Jankowski et al, 2008 (29)	30/31	52	H	69.2 ± 6.5	50	Parallel	A	A	A	Yes
von Muhlen et al, 2008 (30)	55/55	52	H, B	68.7 ± 8.0	50	Parallel	A	A	A	Yes
Kritz-Silverstein et al, 2008 (31)	55/55	52	B, SF, QOL	68.7 ± 8.0	50	Parallel	A	A	A	Yes
Morales et al, 2009 (32)	27/28	16	H, SF	60.5 ± 10.7	100	Parallel	A	A	A	Not documented
Weiss et al, 2009 (33)	28/27	52	B, H		50	Parallel	A	NA	A	Not documented
Srinivasan et al, 2010 (34)	25/29	104	MP	66.9 ± 3.7	75	Parallel	A	A	A	Not documented
Jankowski et al, 2011 (35)	30/31	52	BC, MP	68.8 ± 6.5	50	Parallel	A	A	A	Yes
Weiss et al, 2011 (36)	28/27	52	BC ^b		50	Parallel	A	NA	A	Not documented

Abbreviations: A, adequate; B, bone parameters; BC, body composition; H, hormone parameters; MP, metabolic parameters; NA, not adequate; SF, sexual function.

^a Mean ± SD or range.

^b Body composition evaluated with dual-energy x-ray absorptiometry.

Hovedvekt av studier har vart i 52 uker (åtte studier). Til sammen 16 studier har vart 24 uker eller mer. Kun to studier har vart mindre enn 12 uker. Antall deltakere som har fått DHEA/placebo har variert fra 5/5 til 55/55. 15 av 25 studier hadde deltakere

på 60 år eller mer. 15 av 25 studier måler to endepunkter eller mer. Antall studier med crossover -design er åtte.

Crossover-design vil si at pasienten blir sin egen kontroll. Dette gir større statistisk styrke, da alle andre egenskaper enn intervensjonen er konstante. Alle studiene har lav drop-out (ikke tallfestet, men betegnet som adekvat). 22 av 25 studier har utført adekvat blindingsprosedyre. Sju studier svarer "YES" på kolonnen som heter Intention to treat – dette er analyser som tar utgangspunkt i hva pasientene er randomisert til, og ikke hva de har brukt av behandling. Dermed gir resultatet en idé om hva en kan oppnå med en behandlingsbeslutning.

Tabell 2: RCT som har studert DHEA's effekt på seksualfunksjon og velvære hos postmenopausale kvinner, fra Davis et al. 2011. (39):

TABLE 1. RCT reporting the effects of DHEA on sexual function and well-being in postmenopausal women

First author, year (Ref.)	Study design	Duration (wk)	Dose (mg/d)	No. of PM women (age in yr)	Sexual function	Instrument to measure sexual function	Well-being	Instrument to measure well-being
Mortola, 1990 (9)	Placebo open label crossover	4	1600	6 (46–61)	No change	Self-reported	Not assessed	
Morales, 1994 (16)	DB placebo crossover	24	50	15 (8 on HT) (40–70)	No change	Visual Analog Scale	Not assessed	
Wolf, 1997 (70)	DB placebo crossover	2	50	15 (69 ± 1.7)	No change	Self-reported	Nonsignificant improvement in mood and wakefulness	QOL Mood questionnaire CESDS
Bloch, 1999 (77)	DB placebo crossover	6	90 oral (3 wk), 450 oral (3 wk)	3 (45–63)	Not assessed		Significant improvement in mood	BDI, HDRS, CDS
Baulieu, 2000 (71)	DB placebo parallel	52	50	140 (>60)	Improvement	Visual Analog Scale	Not assessed	
Hackbert, 2002 (72)	DB placebo crossover	1	300	16 (51–68)	Improvement	FES, DSFI, OFQ, self-report, vaginal photoplethysmograph	Not assessed	
Schmidt, 2005 (73)	DB placebo crossover	6	90–450	6	Improvement	DSFI	Significant improvement in mood	HDRS, BDI, CDS
Nair, 2006 (78)	DB placebo parallel	104		57 (>60)	Not assessed		No change	HSQ, SF-36
Kritz-Silverstein, 2008 (74)	DB placebo parallel	52	50	115 (55–85)	No change	Female Sexual Function Index	No change	BDI, SF-36, LSI-Z, SWLS
Labrie, 2009 (76)	DB placebo parallel	12	0.25, 0.5, 1.0% vaginal cream	218 (42–74)	Improvement	Abbreviated Sexual Function, MENQOL	No change	Psychological General Well-being Index
Panjari, 2009 (66)	DB placebo parallel	52	50	93 (40–65)	No change	Sabbatsberg Sexual Self-Rating Scale, sexual event diary, MENQOL	No change	Psychological General Well-being Index

DB, Double-blind; PM, postmenopausal; HT, hormone therapy; FES, Film Evaluation Scale; DSFI, Derogatis Sexual Functioning Inventory; OFQ, Orgasmic Functioning Questionnaire; MENQOL, Menopause-specific Quality of Life; BDI, Beck Depression Inventory; HDRS, Hamilton Depression Scale; CDS, Cornell Dysthymia Scale; SF-36, The Medical Outcomes Study 36-item Short Form Survey; LSI-Z, Life Satisfaction Index-Z; SWLS, Satisfaction with Life Scale; HSQ, Health Status Questionnaire; CESDS, Center for Epidemiologic Studies Depression Scale.

Fem av 11 studier har vart i 24 uker eller mer. Seks studier har crossover-design. Antall deltakere varierer fra seks til 218. Fem studier har 57 eller flere deltakere. Ti av 11 studier måler effekt av oral DHEA med doser fra 50 mg til 1600 mg. En studie måler effekt av DHEA applisert som vaginalkrem.

Tabell 3: RCT som har studert DHEA's effekt på blodlipider og insulinsensitivitet hos postmenopausale kvinner, fra Davis et al. 2011(39)

TABLE 2. RCT reporting the effects of DHEA on blood lipids and insulin sensitivity in postmenopausal women

First author, year (Ref.)	Study design	Duration	Dose (mg/d)	No. of postmenopausal participants (age in yr)	Significant effects on blood lipids	Significant effects on insulin sensitivity
Mortola, 1990 (9)	Placebo open label crossover	4 wk	1600 oral	6 (46–61)	↓ HDL-C 20%, ↓ total cholesterol 11.3%	75 g OGTT 20%, ↑ insulin resistance
Casson, 1995 (10)	DB placebo crossover	6 wk	50 oral	11 (45–65, mean 56.1)	↓ TG -38.12 ± 14.6 , $P = 0.02$	No Δ OGTT
Morales, 1998 (88)	DB placebo crossover	24 wk	100 oral	8, 7 using HT (50–65)	No significant changes	No Δ fasting glucose and insulin
Casson, 1998 (87)	DB	24 wk	25 oral	13	↓ HDL-C $12.9 \pm 4.6\%$	Intravenous GTT with tolbutamide augmentation, minimal model program; no Δ insulin sensitivity
Barnhart, 1999 (84)	Parallel group DB placebo	12 wk	50 oral	66 Symptomatic perimenopausal (45–55)	↓ HDL 10.1% (95% CI, -15.0 , -5.1), ↓ serum Lp(a) 18.1% (95% CI, -32.2 , -3.9)	Not reported
Lasco, 2001 (92)	Parallel group DB	52 wk	25 oral	20 (57 ± 4.5)	↑ HDL-C, 11.61%, ↓ LDL-C, 11.07%, ↓ TG, 19.60%	75 g OGTT ↑ insulin sensitivity (M index $+29.55\%$, $P = 0.01$)
Villareal, 2004 (93)	Parallel group DB	24 wk	50 oral	28 (65–78)	Not reported	75 g OGTT ↑ insulin sensitivity, mean Δ (SD) insulin sensitivity index 1.4 (2.6), $P = 0.005$
Dayal, 2005 (85)	Parallel group DB	12 wk	50 oral	32 (44–70)	↓ 4% HDL-C, ↓ 8% total cholesterol, ↓ 6% LDL-C, ↓ 12% TG	Not reported
Nair, 2006 (78)	Parallel group DB	104 wk	50 oral	57 (>60)	↓ HDL-C median difference 95%CI, -5 (-10 , 0)	Oral glucose minimal model, no Δ insulin sensitivity
Basu, 2007 (91)	Parallel group DB	2 yr	50 oral	60 (>60)	See Nair 2006	Labeled mixed meal and iv GTT no sig Δ in insulin secretion, action or glucose metabolism
Igwebuike, 2008 (89)	Parallel group DB	12 wk	50 oral	31 (54–72)	No significant changes	No Δ in fasting glucose and insulin
Panjari, 2009 (90)	DB placebo parallel	52 wk	50 oral	93 (40–65)	No significant changes	HOMA, no Δ insulin sensitivity
Srinivasan, 2010 (86)	DB placebo parallel	2 yr	50 oral	57 (≥ 60)	↓ HDL-C [median difference (95% CI), -5.0 (-8.0 , -2.0) mg/dl; $P = 0.002$], ↓ no. of large HDL particles [-1.0 (-1.8 , -0.2); $P = 0.003$]	Not done

DB, Double blind; HDL-C, HDL cholesterol; LDL-C, LDL cholesterol; TG, triglyceride; HT, hormone therapy; ns, nonsignificant; sig, significant; Δ , change; HOMA, homeostasis model for insulin resistance; GTT, glucose tolerance test; Lp(a), lipoprotein (a); M index, glucose infusion rate required to maintain euglycemia.

Sju av 13 studier varer mer enn 24 uker. To studier varer i to år. Tre studier med crossover-design. Antall deltakere fra seks til 93, alle postmenopausale. Ni av 13 studier har gitt dosen 50mg oral DHEA-tilskudd.

Tabell 4: RCT som har studert DHEA's effekt på benstruktur hos postmenopausale kvinner, fra Davis et al. 2011 (39):

TABLE 3. Placebo-controlled trials reporting the effects of DHEA on bone in postmenopausal women

First author, year (Ref.)	Study design	Duration (wk)	Dose (mg/d)	Total no.	Age of postmenopausal participants (yr)	Significant effects on BMD measured by dual photon x-ray absorptiometry
Kenny, 2010 (99)	Randomized placebo-controlled double blind	26	50	99 Frail women	≥65	No significant effects on BMD or bone turnover markers
Weiss, 2009 (94)	Randomized placebo-controlled double blind in first year, open label second year	104	50	58 Women (55 men)	65–75	In women, increase lumbar spine BMD, mean $3.6 \pm 0.7\%$. No change in men
von Mühlen, 2008 (95)	Randomized placebo-controlled double blind	52	50	115 Women (110 men)	55–85	In women, increased lumbar spine BMD. No change in men C-terminal telopeptide of type-1 collagen, significant decrease in women
Jankowski, 2008 (96)	Randomized placebo-controlled double blind	52	50	58 Women (61 men)	≥60	BMD increase lumbar spine in women BMD, increase hip (total, trochanter, and shaft regions) in women and men
Nair, 2006 (78)	Randomized placebo-controlled double blind	104	50	57 Women (87 men)	62–75	Significant increase in BMD ultradistal radius in women, significant increase in BMD femoral neck
Jankowski, 2006 (97)	Randomized placebo-controlled double blind	52	50	70 Women (70 men)	60–88	Significant increase in lumbar spine BMD in women, hip BMD both women and men
Villareal, 2000 (98)	Randomized placebo-controlled double blind	26	50	20 Women (16 men)	64–82	Significant increases in total body and lumbar spine BMD in women and men
Morales, 1998 (88)	Randomized placebo-controlled double blind, crossover	26	100	10 Women (9 men)	50–65	No significant effects on BMD
Baulieu, 2000 (71)	Randomized placebo-controlled double blind	52	50	140 Women (140 men)	60–79	Increased BMD in women femoral neck and Ward's triangle in 60–69 yr group, upper and total radius in 70–79 yr group, no effect in men
Casson, 1998 (87)	Randomized placebo-controlled double blind	26	25	13 Women		No significant effects on BMD

Alle studier har vart i 24 uker eller mer; to studier har vart i to år og fire studier har vart i ett år. En studie har crossover-design. åtte av ti studier bruker dosen 50mg DHEA. Antall deltakere er fra 10 til 140.

Tabell 5: RCT som har studert DHEA's effekt på kognitiv funksjon hos postmenopausale kvinner, fra Davis et al. 2011 (39):

TABLE 4. Placebo-controlled trials reporting the effects of DHEA on cognitive performance in postmenopausal women

First author, year (Ref.)	Study design	Treatment duration (wk)	n	Dose (mg)	Participants (age)	Cognition
Kudielka, 1998 (101)	Placebo-controlled DB	2	36	50	Postmenopausal	No change in perceived stress on Trier Social Stress test
Wolf, 1997 (70)	DB crossover placebo controlled	2	15	50	Postmenopausal (69.1 ± 1.7 yr)	No effects on tests of concentration, visual short- and long-term memory, Stroop Test, digit span, psychometric speed, or auditory verbal learning.
Wolf, 1998 (102)	DB placebo controlled	2	37	50	Postmenopausal (60–77 yr)	Visual-verbal recall reduced, attention increased after stress with DHEA
Hirshman, 2003 (103)	RCT placebo DB crossover	4	30	50	Postmenopausal (39–70 yr) (21 HT)	DHEA enhanced memory discrimination
Hirshman, 2004 (104)	RCT placebo DB crossover	4	6	50	Postmenopausal	Overall effects only presented as correlates to estrogen and androgen levels
Kritz-Silverstein, 2008 (74)	RCT DB placebo parallel	52	115	50	Postmenopausal (55–85 yr)	No effects on modified Mini-Mental State Exam; Trail Making Test B; Category Fluency; Word List Memory/Recall; modified Boston Naming Test

DB, Double blind; HT, hormone therapy.

To av seks studier har crossover-design. Stort sprik i varighet: tre av studiene varte kun i to uker. To studier varte i fire uker. En studie varte i 52 uker. Antall deltakere fra seks til 115. Alle studiene brukte doser på 50mg oral DHEA.

3.1.3 Endepunkter fra oversiktsartikkel

Effekt på det kardiovaskulære system (risiko for kardiovaskulær sykdom, metabolske parametre): Corona et al. rapporterer at DHEA-tilskudd ikke gav effekt på ulike metabolske parametre inkludert blodsukker, insulin, totalkolesterol, HDL, LDL og triglyserider (15). Davis et al. rapporterer at mange studier finner reduksjon i HDL-kolesterol, fra 4-20%, med en samtidig reduksjon i totalkolesterol og LDL. Overordnet budskap er at DHEA har en beskjeden og ikke-signifikant effekt på lipoprotein-profil og insulinsensitivitet. Reduksjon i HDL kan gi økt risiko for kardiovaskulær sykdom (39)

Effekt på immunforsvar: Verken Corona et al. eller Davis et al. har kartlagt DHEA's effekt på immunsystem (ikke inkludert som endepunkt).

Effekt på benmetabolisme: Corona et al. rapporterer ingen effekt for BMD ved lumbalcolumna eller lårhals, heller ingen endring for benmarkører i blod (15). Davis et al. rapporterer at fem studier har vist forbedring i BMD ved spina lumbalis, fire studier har vist forbedring av BMD i hofte, tre studier har ikke vist noen forbedring. De fleste studier som viste forbedring varte i over 52 uker. Alt i alt konkluderes det med at den målte effekten av DHEA på benteitet er liten sammenlignet med andre medikamenter mot benskjørhet (39)

Effekt på hud: Verken Corona et al. eller Davis et al. har ikke kartlagt DHEA's effekt på hud (ikke inkludert som endepunkt).

Effekt på kroppssammensetning: Corona et al. rapporterer som hovedfunn at det er en assosiasjon mellom DHEA-supplement og reduksjon i fettmasse (standard mean difference -0.35 [-0.65 til -0.05]; P=.02). Denne assosiasjonen forsvinner midlertidig i en multivariat regresjonsmodell etter justering for DHEA-relatert metabolittøkning, som testosteron eller østradiol. Det konkluderes med at den observerte assosiasjonen mellom DHEA-supplement og fettmasse tilskrives dannelsen av DHEA-deriverte metabolitter (15).

Effekt på seksualitet: Corona et al. rapporterer ingen effekt på seksuallfunksjon, inkludert erekttilfunksjon og begjær (15). Davis et al. rapporterer at tre RCT har konkludert med fordelaktig effekt av DHEA, men at to av disse hadde kort varighet og oppnådde suprafysiologiske konsentrasjoner i blod. Den tredje hadde ikke validert mål for effekt, da kun 25% av deltakere hadde forstått innholdet. Store og mer

langvarige studier viser ingen effekt på verken seksual dysfunksjon, lyst/interesse, opphisselse, orgasme (39).

Effekt på nervesystem/kognitiv funksjon: Davis et al. rapporterer at få studier har evaluert DHEA's effekt på kognitiv funksjon. Kun én studie har gått over lang tid (52 uker), for øvrig har studiene vart 2 eller 4 uker. To av de kortvarige studiene rapporterte mulig effekt på kognitiv funksjon. Den langvarige studien viste ingen effekt på kognitiv funksjon. Alt i alt konkluderes det med at DHEA ikke har fordelaktige effekter på kognisjon (39).

Effekt på livskvalitet/velvære: Corona et al. rapporterer ingen effekt på livskvalitet ut fra spørreskjema (15). Davis et al. rapporterer det samme, bortsett fra én RCT som fant forbedret humør i DHEA-gruppen, men der man oppnådde suprafysiologiske doser i blod. Nye, større studier viser ingen effekt på humør, livskvalitet, persepsjon, fysisk og emosjonell helse og tilfredshet (39).

3.1.4 Beskrivelse av utvalgte RCT-studier

Ut fra overnevnte oversiktsartikler har jeg valgt ut enkelte store, gode studier som jeg vil beskrive nærmere. Fra oversiktsartikkelen til Corona et al. gjelder dette Kritz-Silverstein et al. og Von Muhlen et al. som tar utgangspunkt i samme innsamlede data. Fra oversiktsartikkelen til Davis et al. gjelder det Srinivasan et al. Hensikten med dette er å gi leseren innblikk i omfanget av, innholdet i, og problemstillingene i en slik studie.

Tabell 6. Oversikt over RCT som er utvalgt på bakgrunn av utvalgte oversiktsartikler:

Forfatter, år (ref.)	Populasjon	Varighet	Intervensjon	Endepunkt	Målinger	Resultat
Kritz-Silverstein D, et al. 2008 (40) "the DAWN trial"	225 (110 menn, 115 kvinner) 55-85 år	12 mnd.	50mg DHEA vs. placebo/dag	Kognitiv funksjon, livskvalitet	Spørreskjema	Ingen forskjell mellom DHEA og placebogruppe

Von Mühlen D, et al. 2008 (41) "the DAWN trial"	225 (110 menn, 115 kvinner) 55-85 år	12 mnd.	50mg DHEA vs. placebo/dag	BMD, ben-metabolisme, kropps-sammensetning	Blod-prøver, DXA	Positiv effekt på BMD på lumbale spinae hos kvinner (p=0,03) men ikke hos menn. Ingen effekt på BMD på hofte, collum femoris eller totalkropps-BMD. Ingen effekt på kropps-sammensetning.
Srinivasan et al. 2010 (42)	144 (57 eldre kvinner, 87 eldre menn)	To år	75 mg DHEA/ 50mg DHEA/ 5mg testosteron vs. placebo	Lipoprotein/lipid-profil	Blod-prøver	De eldste hadde høyere konsentrasjon av total-kolesterol, TAG og LDL enn de litt yngre. Hos menn påvirket verken DHEA eller testosteron LDL/HDL-konsentrasjon. Hos kvinner reduserte DHEA HDL-konsentrasjon

The Dehydroepiandrosterone And WellNess (DAWN) study, er en stor og langvarig dobbelt-blindet og placebokontrollert studie som ønsket å bestemme fordeler og bivirkninger ved daglig inntak av 50mg DHEA i 1 år, hos 110 menn og 115 kvinner i alderen 55-85 som var tidligere friske og som ikke brukte noen form for hormonterapi (43). De ønsket også å bestemme om behandlingen var trygg. Et bredt spekter av biologiske utfall ble studert, inkludert bentetthet/metabolisme, kroppssammensetning, muskelstyrke, immunfunksjon og kardiovaskulære risikofaktorer. I tillegg ble det målt steroidhormonnivå, benmarkører, cytokiner, IGF-1 ved baseline samt etter en tid. Endringer i humør, velvære, kognitiv funksjon og seksualitet ble evaluert ved hjelp av skjemaer. Informasjon om potensielt konfunderende faktorer som røyk, alkoholforbruk, trening, diett og kosttilskudd ble innhentet, og potensielle bivirkninger ble monitorert. Det var et mål å evaluere om eventuelle effekter har årsak i biotransformasjon til steroidmetabolitter (43).

Med utgangspunkt i data fra The DAWN study undersøkte Kritz-Silverstein et al. DHEA's effekt på kognitiv funksjon og livskvalitet. Målinger ble gjort med skjema (BDI, SF-36, the Life Satisfaction Index-Z, the Satisfaction with Life Scale, the female sexuelle Function Index, the 15-item International index of erectil Function) (40). Resultatene viste ingen forskjeller mellom DHEA og placebo-gruppene med hensyn til kognitiv funksjon ($P > .10$) eller livskvalitet ($P > .10$) (40). Konklusjon er at tilskudd med DHEA ikke har fordelaktig effekt på disse endepunktene og at det ikke kan anbefales for den generelle befolkning (40).

Med utgangspunkt i data fra The DAWN study undersøkte Von Mühlen et al. DHEA's effekt på BMD, benmarkører og kroppssammensetning (41). Målinger ble gjort med blodprøver og DXA. Blodprøver inkluderte steroidhormoner, benmarkører, IGF-1, IGFBP-3, Ctx, ben-spesifikk ALP (41). Potensielle bivirkninger ble fulgt med sikkerhetsmålinger av generell hematologi, leverfunksjon, nyrefunksjon og PSA (41). DXA er en radiologisk metode for å bestemme BMD, kroppssammensetning, abdominalt fett, prosent kroppsfett og lean body mass (41). Resultatene viser at DHEA-tilskuddet økte serum DHEA og DHEA-S til konsentrasjoner man ser hos yngre personer. DHEA-tilskudd økte testosteron, østradiol og IGF-1 hos kvinner ($p < 0.001$) men ikke hos menn. Ctx minsket hos kvinner ($p = 0.03$), men ikke hos menn. ALP ble ikke endret verken hos kvinner eller menn. DHEA hadde en positiv effekt på spinae lumbalis BMD hos kvinner der BMD økte fra 0,997 g/cm² til 1,000 g/cm² etter 12 måneder ($p = 0.03$), men ikke på hofte, lårhals eller totalkroppss-BMD. Ingen endringer hos menn. Kroppssammensetning ble ikke endret. 17 menn og 16 kvinner forlot studien på grunn av bivirkninger: Av disse ble det hos kvinner rapportert blant annet økt hårvekst i ansiktet, forhøyet kolesterol, hodepine, palpitasjoner og forhøyede leverenzymmer. Hos menn som forlot studien var årsakene blant annet forhøyet verdi av PSA, brystsmerter og palpitasjoner (41). Konklusjon er at DHEA har en liten og selektiv effekt på BMD og benresorpsjon hos kvinner, men ikke hos menn. Lengre studier er nødvendig for å si at DHEA skal ha klinisk signifikant effekt på benteitet, da det finnes andre mer effektive legemidler på markedet for å behandle osteoporose (41).

Studien til Srinivasan et al. undersøkte DHEA's effekt på lipoproteinkonsentrasjon og lipidprofil (42). Deltakerne ble fulgt i to år. Eksklusjonskriterier var klinisk viktig koeksisterende sykdom eller tilstand. Alle deltakere hadde en baseline-verdi av

DHEA under 15-prosentilen for yngre menn og kvinner. Intervensjonen var litt ulik med hensyn til kjønn: hos menn fikk 29 personer DHEA 75mg, 27 personer fikk testosteron 5mg mens 30 personer fikk placebo. Hos kvinner fikk 27 personer DHEA 50mg mens 30 personer fikk placebo (42). Baseline lipoprotein profil hos eldre ble sammenlignet med hos yngre deltakere. LDL og HDL partikkelstørrelse og konsentrasjon ble kvantifisert ved hjelp av nuclear MR spectroscopy (42). Resultatene viser at eldre hadde høyere konsentrasjon av totalkolesterol, TGA og ulike LDL enn yngre. Hos menn påvirket verken DHEA eller testosteron LDL eller HDL. Hos kvinner reduserte DHEA HDL-kolesterol [median forskjell (95%KI) -5.0 (-8.0, -2.0) mg/dl; P=0.002] og antall store HDL-partikler [-1.0 (-1.8, -0.2) μ mol/liter; P=0.003]. Studien rapporterer ingenting om bivirkninger (bortsett fra hovedfunnet). Dette kan bety flere ting, blant annet at bivirkninger ikke er kartlagt eller målt. Konklusjon er at langtidsbruk av DHEA- og testosterontilskudd ikke har signifikant effekt hos eldre menn, men at eldre kvinner viser en reduksjon i HDL og en økning i LDL, som kan gi alvorlige konsekvenser i form av aterogent betinget kardiovaskulær sykdom (42).

3.2 DHEA til personer med binyrebarksvikt

Med utgangspunkt i oversiktsartikkel presenteres i det følgende store gode RCT som er gjort på pasienter med binyrebarksvikt frem til 2009. Jeg vil også presentere en RCT som er publisert etter denne oversiktsartikkel.

3.2.1 Oversiktsartikkel

Forfatter av review	Antall RCT inkludert	Populasjon	Intervensjon	Endepunkter	Resultat
Alkatib et al. 2009 (44)	10	Pasienter med primær eller sekundær binyrebarksvikt	Oralt DHEA-tilskudd vs. placebo	Health-related quality of life (HRQOL): depresjon, angst og seksualfunksjon	Liten forbedring i HRQOL hos pas. som fikk DHEA.

Alkatib et al. har gjort et systematisk review og meta-analyse av 10 RCT som omhandler DHEA-tilskudd til pasienter med binyrebarksvikt i tidsrommet frem til 2009 (44). Pasientene hadde enten primær eller sekundær binyrebarkinsuffisiens. Det ble foretatt et nøye utvalg av hvilke RCT som kunne være med i oversiktsartikkelen,

blant annet med hensyn til relevante endepunkter, at man ikke inkluderte observasjonsstudier, at originaldata manglet og at loss- to follow-up ble for høyt. De startet med å vurdere 341 artikler og endte opp med 10 etter nøye seleksjon (44). Resultatet viser en forbedring i HRQOL [effekt størrelse 0.21; 95% KI, 0.08 til 0.33, inconsistency= 32%]. Seks av studiene rapporterte vanlige androgene bivirkninger som fet hud, hirsutisme, akne, kløe i hodebunn, økt svette og svettelukt. Tre av studiene rapporterte ikke disse bivirkningene. Generell oppfatning var at de androgene bivirkningene var tolererbare. Noen kvinner (med tørt hår og tørr hud) var til og med fornøyde med disse bivirkningene. I følge oversiktsartikkelen var det heller ingen studier som rapportere alvorlige bivirkninger (44). Konklusjon er at DHEA kan forbedre, på en liten og triviell måte, livskvalitet og depresjon hos kvinner med binyrebarksvikt. Ingen signifikant endring med hensyn til angst og seksuell velvære. Rutinemessig bruk av DHEA anbefales ikke til denne pasientgruppen da holdepunkter for gunstige effekter er utilstrekkelige, i tillegg til at de sannsynligvis har liten klinisk betydning (44).

3.2.2 Tabeller lånt fra oversiktsartikkel

Tabell 7. Karakteristikk av RCT som er inkludert i oversiktsartikkel om DHEA til pasienter med binyrebarksvikt, Alkatib et al. 2009 (44):

TABLE 1. Baseline characteristics of primary studies

First author, year (Ref.)	No. of female participants	Mean age (yr)	Type of adrenal failure	DHEA dose (mg)	Duration (months)	Serum DHEA levels achieved
Arlt, 1999 (2)	24	42	Primary and secondary	50	4	Normal
Bilger, 2005 (11)	5	19	Secondary	50	6	Normal
Hunt, 2000 (3)	24	40 ^a	Primary	50	3	Normal
Libe, 2004 (17)	7	45	Primary and secondary	50	4	Normal
Lovas, 2003 (4)	36	46	Primary and secondary	25	9	Most reached normal
Johannsson, 2002 (5)	38	51	Secondary	20 (<45 yr old) or 30 (>45 yr)	6	Most reached normal
van Thiel, 2005 (13)	16	61	Secondary	50	4	Normal
Brooke, 2006 (14)	26	48	Secondary	50	6	Normal
Dhatariya, 2008 (10)	26	51	Primary	50	3	Normal
Gurnell, 2008 (15)	62	46 ^a	Primary	50	12	Normal

^a Median age.

Antall deltakere i studiene spriker fra fem til 62 personer. Varighet er fra tre til 12 måneder. Åtte av 10 studier bruker dosen 50 mg oral DHEA, hvor de samme åtte studiene oppnådde normale DHEA-konsentrasjon i serum.

Tabell 8. Oversikt over kvalitet på RCT som er inkludert i oversiktsartikkel om DHEA til pasienter med binyrebarksvikt, Alkatib et al. 2009 (44)

TABLE 2. Quality assessment of primary studies

First author, year (Ref.)	Design	Allocation concealment	Blinding	Loss to follow-up (%)
Arlt, 1999 (2)	Crossover	NR	Yes	0
Bilger, 2005 (11)	Crossover	NR	Yes	29
Hunt, 2000 (3)	Crossover	Yes	Yes	11
Libe, 2004 (17)	Crossover	NR	Yes	0
Lovas, 2003 (4)	Parallel	Yes	Yes	8
Johannsson, 2002 (5)	Parallel	NR	Yes	5
Van Thiel, 2005 (13)	Crossover	Yes	Yes	6
Brooke, 2006 (14)	Parallel	Yes	Yes	13
Dhatariya, 2008 (10)	Crossover	NR	Yes	21
Gurnell, 2008 (15)	Parallel	Yes	Yes	5

NR, Not reported.

Seks av ti studier har crossover-design. Alle studiene har utført blindingsprosedyre på en tilstrekkelig god måte. Prosent frafall går fra 0% til 29%.

3.2.3 Endepunkter fra oversiktsartikkel

Effekt på det kardiovaskulære system: Alkatib et al. har ikke kartlagt DHEA's effekt på det kardiovaskulære system (ikke inkludert som endepunkt).

Effekt på immunforsvar: Alkatib et al. har ikke kartlagt DHEA's effekt på immunforsvaret (ikke inkludert som endepunkt).

Effekt på benmetabolisme: Alkatib et al har ikke målt dette endepunktet selv, men har inkludert RCT-studien til Gurnell et al. som rapporterer at DHEA kan reversere pågående tap av bentetthet (vil beskrives detaljert i teksten under).

Effekt på hud: Alkatib et al. har ikke kartlagt DHEA's effekt på hud (ikke inkludert som endepunkt)

Effekt på kroppssammensetning: Alkatib et al. har ikke målt dette endepunktet selv, men har inkludert RCT-studien til Gurnell et al. som rapporterer at DHEA kan øke total kropps- og trunkal- lean body mass signifikant (vil beskrives detaljert i teksten under)

Seksualitet: Alkatib et al. rapporterer at fire studier målte effekt på seksualfunksjon der samlet effekt var 0.33 (95% KI, -0.06 til 0.72) for libido, og 0.27 (95% KI, -0.11 til 0.64) for seksuell tilfredshet. Ingen av disse funnene er signifikante (44).

Effekt på nervesystemet, depresjon, angst: Alkatib et al. rapporterer at sju studier har evaluert effekt på depresjon, mens fire studier har evaluert effekt på angst. Det ble funnet en liten men signifikant effekt på depresjon. I studier som hadde gitt doser mindre enn 50mg, var denne effekten signifikant lavere. Ikke signifikant effekt på angst (44).

Effekt på livskvalitet (HRQOL): Alkatib et al. rapporterer om små signifikante funn for DHEA's effekt på livskvalitet. Blant annet ble spørreskjema SF-36 brukt, hvorav det er åtte underkategorier der man skal rangere fra 0-100 rundt fysisk funksjon, begrensninger på grunn av fysiske utfordringer eller emosjonelle problem, smerte, vitalitet, generell helse, sosial funksjon, mental helse. Andre skjema ble også brukt. Den eneste statistisk signifikante forskjell ble funnet for underkategorien fysisk helse, som dermed ga signifikans for livskvalitetsbegrepet (44).

3.2.4 Beskrivelse av utvalgte RCT-studier

Tabell 9: Oversikt over RCT som er utvalgt på bakgrunn av oversiktsartikkelen.

Forfatter, år (ref.)	Deltakere	Varighet	Intervensjon*	Endepunkt	Målinger	Resultat
Gurnell E, et al. 2008 (45)	106 (44 menn, 62 kvinner)	12mnd	50mg DHEA vs. placebo /dag	BMD, kroppssammensetning, lean body mass, kognitiv funksjon, velvære, fatigue, seksualfunksjon	intervjuer, kognitive tester, psykologiske spørreskjema, blodprøver	DHEA reverserte pågående tap av BMD på collum femoris, økte total kropps/trunkal LBM. Signifikant forbedring i rapportert velvære.

*de fleste studier har administrert dose på 50mg daglig, da det er vist å gjenopprette DHEA/DHEA-S nivåer til "baseline" i hos pasienter med binyrebarkinsuffisiens (44). Iflg. denne informasjonen skal ingen av pasientene fått suprafysiologiske nivåer av DHEA. Det ble allikevel rapportert suprafysiologiske nivåer hos noen eldre kvinner i denne studien (45).

Gurnell et al. 2008 har utført en dobbelt-blindet studie som randomiserte 106 personer med Addison sykdom til å enten motta 50 mg oralt DHEA-tilskudd eller oral placebo i 12 mnd. for å undersøke DHEA's effekt på BMD, kroppssammensetning, kognitiv funksjon og velvære (45). 44 menn og 62 kvinner ble inkludert. Målinger ble gjort ved baseline og etter 12 måneders behandling. Fastende blodprøver ble etterfulgt av strukturert intervju med måleinstrumenter for kognitiv funksjon og psykologisk funksjon; subjektene ble intervjuet om generell helse, mental funksjon, nylige livshendelser og mulige bivirkninger, samt tester som fokuserte på hukommelse og eksekutiv funksjon. Særlig er redusert hippocampusfunksjon som dårligere hukommelse et problem for denne pasientgruppen(45). Psykologiske symptomer ble kartlagt vha. skjemaene SF-36, The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) og General Health Questionnaire. Seksualfunksjon ble kartlagt ved hjelp av VAS og spørreskjema. Kroppssammensetning og BMD ble målt med DXA. Biokjemiske parametre var s-DHEAS, testosteron, androstendione, SHGB, lipider, FT4, TSH, IGF-1, østradiol, ASAT, γ -GT og ALP (45). Resultatene viser at s-DHEA-S økte markant fra subnormale nivåer til nivåer man ser hos yngre individer. S-androstendion økte også markant hos begge kjønn. S-testosteron økte til nedre normalområde hos kvinnene. DHEA reverserte pågående tap av BMD på collum femoris ($P < 0.05$) men ingen andre steder. DHEA økte total kropps- ($P = 0.02$) og trunkal- ($P = 0.017$) LBM signifikant, med ingen endringer i fettmasse, og mest endring hos kvinner. Denne økningen i gram viste følgende endring: for DHEA-gruppen økte total body lean mass med 818g, for placebo-gruppen økte den med 66g. For DHEA-gruppen økte trunkal lean body mass med 254g, for placebogruppen ble den redusert med 216g. Totalt kroppsfett var uendret.

Ved baseline hadde noen av deltakerne signifikant verre resultater på noen av spørreskjemaene (SF-36 og General Health Questionnaire-30) enn kontrollpopulasjon (normative data fra populasjon i U.K) ($P < 0.001$), og en subskala av SF-36 oppnådde signifikant forbedring i rapportert velvære etter DHEA-behandling ($P = 0.004$) (45). Ingen signifikant effekt ble observert på fatigue, kognitiv funksjon eller seksualfunksjon. Suprafysiologiske nivåer av DHEA ble funnet hos noen eldre kvinner som også rapporterte milde androgene bivirkninger (45).

Konklusjonen er at DHEA-behandling kan gi små men gunstige effekter til pasienter med Addison.

Av RCT som er publisert etter reviewet til Alkatib et al. 2009 fant jeg ved mine systematiske søk én RCT som skilte seg ut med tanke på lengde og antall vurderte endepunkter. Christiansen et al. 2011 behandlet ti kvinnelige pasienter med binyrebarksvikt med 50mg DHEA over seks måneder, i en dobbelt-blindet randomisert, placebo-kontrollert, cross-over studie (46). Eksklusjonskriterier var amming/svangerskap, neoplasia, tromboemboliske og kardiovaskulære sykdommer og diabetes mellitus (46). Endepunkt som ble målt var følgende: kroppssammensetning/lean body mass, metabolisme og inflammasjonsmarkører. Måleinstrumenter var DXA, CT abdomen, indirekte kalometri, sykkelergometri, muskel/fett biopsi med måling av enzymer og proteiner, samt blodprøver (blant annet generell hematologi, leverenzymmer, elektrolytter, nyreparametre, hormoner). Resultatene viser at baseline serumkonsentrasjon av androgener økte til det nivå man ser hos fertile personer. LBM økte sammenlignet med placebo (-0.48 ± 6.1 vs. 1.6 ± 3.4 P= 0,02), men ingen endringer i total eller abdominal fettmasse. Det ble observert en økning av PTH hos DHEA-gruppen, men ingen andre endringer av benmarkører (eks. osteocalcin, ben-spesifikk ALP) eller benmineralinnhold. Kalometri og O₂-opptak var uendret. Inflammasjonsmarkører (mRNA-nivå av adiponectin, IL-6, IL-10, monocyte chemoattractant protein 1, TNF- α) muskel og fettvev var uendret. Høy andel selv-rapporterte seborreiske bivirkninger (60%). Konklusjonen er at normalisering av androgennivå med 50mg DHEA i seks måneder ikke har effekt på muskel, fett og benvev, eller metabolisme. En økning i LBM på 1,6 kg ble observert. Behandlingen var assosiert med høy frekvens av androgene bivirkninger, i hovedsak fra huden (46).

4.0 Diskusjon

4.1 Hovedfunn

Denne litteraturgjennomgangen har vist at at DHEA-tilskudd kan normalisere målte hormonverdier, men at gunstige helseeffekter er knapt målbare på gruppenivå og dermed klinisk lite viktig. Bivirkninger som er rapportert er blant annet hirsutisme, fet hud, akne, svette/svettelukt, palpitasjoner, hodepine, brystmerter, forhøyede leverenzymmer og forhøyet nivå av PSA.

Hos pasienter med normal binyrebark kan DHEA ha noe effekt på kroppskomposisjon -men der effekten tilskrives DHEA's metabolitter. Det ses liten og selektiv effekt på benteitet og benresorpsjon hos kvinner men ikke hos menn, samt reduksjon i HDL-partikler og økning i LDL/total kolesterol hos kvinner. Sistnevnte kan ha konsekvenser i form av økt risiko for kardiovaskulær sykdom. Det er ikke funnet signifikant effekt på kognitiv funksjon, seksualfunksjon og livskvalitet.

Hos pasienter med binyrebarksvikt har DHEA vist å kunne, på en liten og triviell måte, forbedre livskvalitet og depresjon. DHEA-behandling kan gi en liten økning i lean body mass med noen få hundre gram, samt reversere pågående tap av benteitet. Behandlingen assosieres med høy frekvens av androgene bivirkninger, i hovedsak fra huden. Det er ikke funnet signifikant effekt på angst, seksualfunksjon, kognitiv funksjon, inflammasjonsmarkører eller fatigue. Rutinemessig bruk av DHEA anbefales ikke til denne pasientgruppen da signifikante funn er ansett å være for beskjedne til å bety noe i klinisk praksis.

Det er en diskrepans mellom hypotesene om DHEA's effekt som har blitt presentert tidligere i denne oppgaven, og de funnene som er gjort ved min litteraturgjennomgang av RCT-studier. Dette er ofte en problemstillingen når man driver "evidence-based medicine". Studiene som danner hypoteser om effekt er ofte gjort som in-vitrostudier, dyrestudier, observasjonsstudier eller case-control studier. Når hypotesene testes ut i større randomiserte kontrollerte studier må mange av disse forkastes. Typiske mål som slår signifikant ut er kontinuerlige mål, som for eksempel benteitet eller serumkonsentrasjoner, der selv bitte små forskjeller kan bli signifikante fordi målingene er presise og måler små forskjeller.

4.2 Begrensninger i kunnskapsgrunnlaget

De fleste reviews, meta-analyser og RCT jeg har lest konkluderer med at det er nødvendig med ytterligere store og kvalitative studier for å oppnå en mer konsistent dokumentasjon rundt DHEA's effekt. Til nå viser studiene at effekter som kan påvises er såpass beskjedne at de ikke vil ha stor klinisk betydning. Samtidig er det en utfordring å vite om kunnskapsgrunnlaget er tilstrekkelig, og om studiene kan ha oversett effekter som ikke er fanget opp. Med dette mener jeg at man kan ha oversett effekter på intermedieære endepunkter, dog ville sannsynligvis store effekter blitt avdekket ved de større, gode RCT. Studiene kan også i teorien ha oversett effekter

på dødelighet, men til dette måtte man hatt en mega-studie. Effekter på livskvalitet burde kanskje vært såpass sterke at de skulle ha kommet sterkere frem i studiene så langt, om de skulle hatt noen betydning i praksis.

Under bakgrunnsdelen har jeg brukt studier i seg selv som primærkilder, noe som potensielt kan være en svakhet, all den tid studiedesign og kvalitet har vært noe varierende. Dog har denne informasjonen gitt bakgrunn for å danne hypoteser, noe som styrker oppgaven. Det har vært vanskelig å finne god litteratur om DHEA i bøker og andre oppslagsverk.

I følge mine søk finnes det ikke mange store og gode RCT som studerer DHEA's effekt på pasienter med binyrebarksvikt, som er publiserte etter oversiktsartikkelen til Alkatib et al i 2009. Studien til Christiansen et al. er den RCT jeg har funnet som har lengst oppfølgingstid (seks måneder) og som har inkludert flest endepunkter selv om den bare har ti deltakere. Andre nyere RCT har noe flere deltakere, men oppfølgingstiden er mye mindre og antall endepunkter er færre. Kvalitet på studier kan være vanskelig å vurdere ut fra oppfølgingstid; noen endepunkter krever lang oppfølgingstid (for eksempel bentetthet), mens andre ikke gjør det.

4.3 Implikasjoner

Til tross DHEA's popularitet, særlig i USA, er det i følge denne litteraturgjennomgangen få holdepunkter for gunstige effekter som er av klinisk betydning. Det er sannsynlig at de signifikante funnene som er gjort stammer fra derivatene som DHEA omdannes til –disse effektene er forskjellig mellom individer og kan variere med alder, kjønn og forskjellig i forhold til stress eller opphisselse (32). Androgene bivirkninger er en kjent effekt av DHEA-bruk –de fleste studier rapporterer om hirsutisme, akne, fet hud, svetting, svettelukt, palpitasjoner og andre. Disse må tas med i vurderingen hvis man ønsker å starte DHEA-tilskudd hos en pasient. Allikevel er det altså holdepunkter for å si at DHEA kan ha en minimal effekt på livskvalitet hos kvinner med binyrebarksvikt, samt en minimal effekt på bentetthet samt kroppskomposisjon hos kvinner både med og uten binyrebarksvikt. For pasienter med binyrebarksvikt der substitusjonsbehandling er sentralt, kan det tenkes at å gi DHEA-tilskudd til de som rapporterer dårlig livskvalitet, er en mulighet. For øvrig er det lite ved denne litteraturgjennomgangen som støtter hypotesen om at DHEA er "kilden til evig ungdom", "sex-hormonet" eller "mor-hormonet".

4.4 Konklusjon

Hos personer med normal binyrebark viser denne litteraturgjennomgangen at DHEA-tilskudd gir minimalt gunstige effekter til tross normalisering av serumkonsentrasjoner. Det er observert en liten gunstig effekt på kroppskomposisjon, økt bentetthet hos kvinner samt redusert HDL-konsentrasjon. Androgene bivirkninger er vanlige. Det er lite som tilsier at de beskjedne effektene som er funnet vil ha stor nok klinisk betydning til at man kan anbefale det som kosttilskudd til den generelle befolkning.

På lignende måte viser denne litteraturgjennomgangen på personer med binyrebarksvikt at DHEA-tilskudd kan gi en liten forbedring i kroppssammensetning, livskvalitet og depresjon, samt økt bentetthet, men at forskjellene er så små at det neppe vil ha noe å si for pasientens hverdag, og at det finnes andre medikamenter mot aktuelle endepunkt som er mer effektive. Når man også må ta med i betraktningen risiko for ubehagelige bivirkninger, er det desto mindre grunnlag for en generell anbefaling. Ved svært redusert livskvalitet er det selvfølgelig en mulighet å prøve DHEA-tilskudd –hvis man forsikrer seg om at pasienten er orientert om de forventede bivirkninger og at sannsynligheten for gunstig effekt er liten.

Referanser

1. Lovas K, Husebye ES. Replacement therapy for Addison's disease: recent developments. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2008;17(4):497-509. Epub 2008/03/28
2. Quinkler M, Hahner S. What is the best long-term management strategy for patients with primary adrenal insufficiency? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Jan;76(1):21-5
3. Traish AM, Kang HP, Saad F, Guay AT. Dehydroepiandrosterone (DHEA)--a precursor steroid or an active hormone in human physiology. *J Sex Med.* 2011 Nov;8(11):2960-82
4. Samaras N, Samaras D, Frangos E, Forster A, Philippe J. A review of age-related dehydroepiandrosterone decline and its association with well-known geriatric syndromes: is treatment beneficial? *Rejuvenation Res.* 2013 Aug;16(4):285-94

5. McPhee SJ, Hammer GD. Pathophysiology of disease: an introduction to Clinical Medicine. Sixth ed 2010, side 571-603
6. Spigset O. DHEA -veien til evig ungdom? 2001
http://www.relis.no/Publikasjoner/Arkiv/2001/DHEA_veien_til_evig_ungdom (17.02.14)
7. Panjari M, Davis SR. DHEA for postmenopausal women: a review of the evidence. Maturitas. 2010 Jun;66(2):172-9
8. Savineau JP, Marthan R, Dumas de la Roque. Role of DHEA in cardiovascular diseases. Biochem Pharmacol. 2013 Mar 15;85(6):718-26
9. The Molecular Cause of Adrenarche and Mechanisms Controlling Adrenal Androgen Production. Georgia Regents University <http://www.gru.edu/mcg/phy/raineylab/research.php> (29.04.14)
10. Udoff LC. Androgen production and therapy in woman. UpToDate 2012
<http://www.uptodate.com/contents/androgen-production-and-therapy-in-women> (03.02.14).
11. Suzuki T, Yano Y, Sakamoto M, Uemura M, Yasuma T, Onishi Y, et al. Correlation of circulating dehydroepiandrosterone with activated protein C generation and carotid intima-media thickness in male patients with type 2 diabetes. Diabet Med. 2012;29(7):41-6
12. Kawano H, Yasue H, Kitagawa A, Hirai N, Yoshida T, Soejima H, et al. Dehydroepiandrosterone supplementation improves endothelial function and insulin sensitivity in men. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(7):3190-5
13. Butcher SK, Killampalli V, Lascelles D, Wang K, Alpar EK, Lord JM. Raised cortisol:DHEAS ratios in the elderly after injury: potential impact upon neutrophil function and immunity. Aging Cell. 2005 Dec;4(6):319-24
14. Rearte B, Maglioco A, Machuca D, Greco DM, Landoni VI, Rodriguez-Rodrigues N, et al. Dehydroepiandrosterone and metyrapone partially restore the adaptive humoral and cellular immune response in endotoxin immunosuppressed mice. Innate Immun. 2013 Sep 18;20(6):585-597
15. Corona G, Rastrelli G, Giagulli VA, Sila A, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Dehydroepiandrosterone supplementation in elderly men: a meta-analysis of placebo-controlled trials. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Sep;98(9):3615-26
16. Bakke KA. Ungdomskilde for lyst - og til besvær. Dagens medisin 2009
<http://www.dagensmedisin.no/nyheter/ungdomskilde-for-lyst--og-til-besvar/> (17.02.14).
17. DHEA-naturens egen ungdomskilde. 2012 <http://www.dhea.no> (17.02.14)
18. Villareal DT, Holloszy JO. Effect of DHEA on abdominal fat and insulin action in elderly women and men: a randomized controlled trial. JAMA. 2004 Nov 10;292(18):2243-8.

19. Jankowski CM, Gozansky WS, Van Pelt RE, Wolfe P, Schwartz RS, Kohrt WM. Oral dehydroepiandrosterone replacement in older adults: effects on central adiposity, glucose metabolism and blood lipids. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Oct;75(4):456-63.
20. Pluchino N1, Carmignani A, Cubeddu A, Santoro A, Cela V, Errasti T. Androgen therapy in women: for whom and when. *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Oct;288(4):731-7
21. Gleicher N, Barad DH. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation in diminished ovarian reserve (DOR). *Reprod Biol Endocrinol*. 2011 may;9:67.
22. Rahmani A, Shoaie-Hassani A, Keyhanvar P, Kheradmand D, Darbandi-Azar A. Dehydroepiandrosterone stimulates nerve growth factor and brain derived neurotrophic factor in cortical neurons. *Adv Pharmacol Sci*. 2013: 1-7. Epub 2014/01/02.
23. Garner B, Phassouliotis C, Phillips LJ, Markulev C, Butselaar F, Bendall S, et al. Cortisol and dehydroepiandrosterone-sulphate levels correlate with symptom severity in first-episode psychosis. *J Psychiatr Res*. 2011 Feb;45(2):249-55
24. Suzuki M, Wright LS, Marwah P, Lardy HA, Svendsen CN. Mitotic and neurogenic effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) on human neural stem cell cultures derived from the fetal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Mar 2;101(9):3202-7
25. Ikke-markedsførte preparater. Felleskatalogen på internett <http://felleskatalogen.no/medisin/godkjenningsfritak/preparatliste> (17.02.14).
26. Anabole stoffer. Antidoping Norge <http://www.antidoping.no/internett/medisinsk-info/dopinglisten/dopinggruppe-s1/> (17.02.14).
27. Turøy A. DHEA -naturens egen ungdomskilde. 2000 http://www.angelfire.com/biz/qualityimport/vita1/copy_of_vitamain.html (17.02.14)
28. Din ungdomskilde er blitt min "lykkepille" . Hjemmet Mortensen 2002 http://www.immitec.com/public/file.php?REF=c0f168ce8900fa56e57789e2a2f2c9d0&art=765&FILE_ID=20100506150931_1_1.pdf (17.02.14)
29. Smertene i skjelettet forsvant. Norsk ukeblad http://www.immitec.com/public/file.php?REF=c0f168ce8900fa56e57789e2a2f2c9d0&art=765&FILE_ID=20100506150904_1_1.pdf (17.02.14).
30. Viktige trekk i patentlovgivningen av relevans for legemidler. Helse-og-omsorgsdepartementet, 1997. <http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/nouer/1997/nou-1997-6/7/2.html?id=343748> (04.05.14)
31. Nærmere om kravene til dokumentasjonens kvalitet og behandlingseffekt; myke vs. harde endepunkter. Helse-og-omsorgsdepartementet, 1997

<http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/nouer/1997/nou-1997-18/9/7/3.html?id=345934>

(01.05.14)

32. Grimley Evans J, Malouf R, Huppert FAH, Van Niekerk JK. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplement for cognitiv function in healthy elderly people (review). Publisert i The Cochrane Library 2006(Issue 4)

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006221/abstract> (15.04.14)

33. Binyrebarksvikt. Norsk elektronisk legehåndbok

<http://legehandboka.no/endokrinologi/tilstander-og-sykdommer/binyresykdommer/binyrebarksvikt-1170.html> (29.03.14)

34. DHEA-S. Norsk elektronisk legehåndbok <http://legehandboka.no/prover-og-svar/medisinsk-biokjemi/blodprover/dehydroepiandrosteron-sulfat-2964.html> (29.03.14)

35. Berne and Levy Physiology 6E -The online Medical Library for Students. The adrenal gland <http://users.atw.hu/blp6/BLP6/HTML/C0429780323045827.htm> (13.04.14).

36. Mitchell AL, Pearce SHS. A hypothetical model of the pathogenesis of AAD based on the breakdown of glucocorticoid-induced immune privilege. Nature Reviews Endocrinology 2012 May; 8, 306-316

http://www.nature.com/nrendo/journal/v8/n5/fig_tab/nrendo.2011.245_F1.html (29.04.14).

37. Rice SP, Agarwal N, Bolusani H, Newcombe R, Scanlon MF, Ludgate M, et al. Effects of dehydroepiandrosterone replacement on vascular function in primary and secondary adrenal insufficiency: a randomized crossover trial. J Clin Endocrinol Metab. 2009 jun;94(6):1966-72.

38. Srinivasan M, Irving BA, Dhatariya K, Klaus KA, Hartman SJ, McConnell JP, et al. Effect of dehydroepiandrosterone replacement on lipoprotein profile in hypoadrenal women. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Mar;94(3):761-4

39. Davis SR, Panjari M, Stanczyk FZ. Clinical review: DHEA replacement for postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(6):1642-53. Epub 2011/03/18.

40. Kritz-Silverstein D, von Muhlen D, Laughlin GA, Bettencourt R. Effects of dehydroepiandrosterone supplementation on cognitive function and quality of life: the DHEA and Well-Ness (DAWN) Trial. J Am Geriatr Soc. 2008 jul;56(7):1292-8.

41. von Muhlen D, Laughlin GA, Kritz-Silverstein D, Bergstrom J, Bettencourt R. Effect of dehydroepiandrosterone supplementation on bone mineral density, bone markers, and body composition in older adults: the DAWN trial. Osteoporos Int. 2008 May;19(5):699-707

42. Srinivasan M, Irving BA, Frye RL, O'Brien P, Hartman SJ, McConnell JP, et al. Effects on lipoprotein particles of long-term dehydroepiandrosterone in elderly men and women and testosterone in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Apr;95(4):1617-25
43. von Muhlen D, Laughlin GA, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. The Dehydroepiandrosterone And WellNess (DAWN) study: research design and methods. *Contemp Clin Trials.* 2007 Feb;28(2):153-68
44. Alkatib AA, Cosma M, Elamin MB, Erickson D, Swiglo BA, Erwin PJ, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of DHEA treatment effects on quality of life in women with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Oct;94(10):3676-81
45. Gurnell EM, Hunt PJ, Curran SE, Conway CL, Pullenayegum EM, Huppert FA, et al. Long-term DHEA replacement in primary adrenal insufficiency: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Feb;93(2):400-9
46. Christiansen JJ, Bruun JM, Christiansen JS, Jorgensen JO, Gravholt CH. Long-term DHEA substitution in female adrenocortical failure, body composition, muscle function, and bone metabolism: a randomized trial. *Eur J Endocrinol.* 2011 Aug;165(2):293-300

