

de
Evocircadian Code

MEER INZICHT
IN GEZONDHEID EN ZIEKTE



DHEA(S)

Het hormoon tussen overleving en voortplanting

Ongeveer 500 miljoen jaar geleden verschenen de eerste steroïdogene enzymen bij gewervelde dieren ten tonele. De eerste hormonen waren Oestradiol, Testosteron en Cortisol. Het duurde echter nog even voordat DHEA ten tonele verscheen, het is namelijk pas 50 miljoen jaar geleden dat de bijniere van primaten het vermogen kregen om grote hoeveelheden DHEA af te scheiden. Alleen mensen en primaten produceren DHEA.

De-hydro-epi-androsteron (DHEA) kenmerken

DHEA en DHEA-S behoren tot de van cholesterol afgeleide steroïden die worden aangemaakt in de bijniere, eierstokken, testes. In het brein worden ze aangemaakt als neurosteroïden in gliacellen en neuronen.

DHEA en DHEA-S zijn samen de meest voorkomende hormonen in de menselijke circulatie. Van deze twee is DHEA-S het meest voorkomend. DHEA wordt gezien als de actieve vorm, terwijl DHEA-S in de cellen kan worden omgezet naar DHEA. DHEA-S wordt geproduceerd door de bijniere. De eierstokken missen het enzym DHEA-sulfotransferase waardoor zij alleen DHEA kunnen maken. In de testes is dat niet geheel duidelijk.

DHEA concentraties zijn het hoogst in het brein daarna in bloed, nieren, lever, testes, en milt. In ons brein kunnen de concentraties 6x hoger zijn dan in het bloedplasma, suggererend dat DHEA belangrijk is in de hersenen.

DHEA + DHEA-S = DHEA(S)



Rond 7 jarige leeftijd (adrenarch) gaat de productie van DHEA(S) in de bijnieren omhoog. De DHEA(S) niveaus in man en vrouw hebben hun piek tussen 20 en 25 jarige leeftijd om daarna op een regelmatige manier naar beneden te gaan met rond 45 jarige leeftijd nog maar 50% en rond 70 jaar nog maar 20% van de piek op jonge leeftijd.

Niveaus van DHEA(S) gaan niet alleen omlaag met het ouder worden maar ook chronische stress en ziekten zorgen voor verlaging.

DHEA en DHEA-S werden voor het eerst geïdentificeerd in 1934 en 1944.

In jonge mensen verhogen de niveaus van DHEA (S) bij extreme stress, echter niet als we ouder zijn. DHEA (S) niveaus zijn vaak laag bij chronische ziekten zoals kanker, auto-immuunziekten, diabetes, anorexia nervosa e.d.

Bij mensen tussen 40 en 80 jaar verlagen DHEA (S) niveaus gemiddeld met 1 tot 4% per jaar.

De niveaus van DHEA-S zijn het hele leven hoger bij mannen dan bij vrouwen.

De gemiddelde uitscheiding van DHEA in de bijnierschors rond 25 jarige leeftijd is:

DHEA= 4mg/dag

DHEA-S=10mg/dag

Mannen gemiddeld meer dan vrouwen.

DHEA is een reservoirhormoon voor:

***Androgenen**: Testosteron, DHT (Dihydrotestosteron), Androstenedion

***Oestrogenen**: Oestradiol, Oestron, Oestriol

In huid, lever, brein, borsten en vetweefsel.

DHEA heeft een dagelijkse variatie in afgifte, het hoogst in de ochtend, vergelijkbaar met Cortisol. DHEA-S daarentegen vertoont geen dagelijkse variatie en is in het bloed veel hoger aanwezig dan DHEA.

DHEA heeft een circulerende halfwaardetijd van 1 tot 3 uur.

DHEA-S heeft een circulerende halfwaardetijd van 10 tot 20 uur.

DHEA-S is het belangrijkste bijnierhormoon en is representatief voor de Testosteron productie van de bijnieren. Hoewel DHEA(S) op zich slechts een zwakke androgene activiteit bezit kan het in de bijnier en andere weefsels zoals haarfollikels, talgklieren, vetweefsel, genitaliën en prostaat omgezet worden naar meer androgenen zoals Testosteron, DHT en Androstenedion. Vanuit bepaalde androgenen kunnen dan vervolgens ook Oestrogenen gemaakt worden.

Neurosteroid

DHEA behoort samen met Allopregnanolon, Oestradiol en Progesteron tot de belangrijkste neurosteroiden.

DHEA wordt dus ook in het brein aangemaakt en is daar werkzaam als neurosteroid met een antagonistische werking op de GABA-receptor en een stimulerend effect op de NMDA-receptor. Daarnaast kan het de afgifte van Dopamine stimuleren door het enzym tyrosinehydroxylase, dat Tyrosine omzet naar Dopamine, opwaarts te reguleren.

DHEA (S) speelt een cruciale rol bij de ontwikkeling, het onderhoud en de overleving van het centrale zenuwstelsel door:

- De aanmaak van neurotransmitters
- Moduleren neurogenese (aanmaak neuronen)
- Moduleren overleven neuronen
- Reguleren ontstekingen
- Reguleren cognitieve functie

De 3 hormoonpaden van DHEA

- 1. Omzetting naar Androgenen en/of Oestrogenen**
- 2. Als tegenhanger van Cortisol. Ratio Cortisol/DHEA**
- 3. DHEA & DHEA-S zijn op zichzelf actieve hormonen met hun eigen werking**

DHEA: VAN DE WIEG TOT HET GRAF

PPP - De foetale zone in de bijnieren

De bijnieren van de foetus bestaan uit 3 gedeeltes:

- *De definitieve zone
- *De overgangszone
- *De foetale zone

De foetale zone beslaat 80-90% van de bijnieren en is het meest steroid-actieve gedeelte van de bijnieren.

De foetale zone komt voor in de bijnieren van de foetus in het 2^e & 3^e trimester van de zwangerschap. In de laatste 6 weken van de zwangerschap produceert deze foetale zone 200mg DHEA per dag.

Dat betekent dat de hoogste productie van DHEA in een menselijk leven plaatsvindt in de laatste 6 weken van de zwangerschap.

Deze hoge productie van DHEA door de foetus heeft te maken met het feit dat Oestradiol een belangrijke rol speelt bij de geboorte. Omdat moeders Oestradiol via alfoetoproteïnen geïnactiveerd wordt en de foetus niet kan bereiken, dient DHEA als voorstof voor de placenta die daardoor Oestradiol

kan maken. De ene helft van de Oestradiol komt van moeder en de andere helft van de placenta via de grote bijnieren van de foetus.

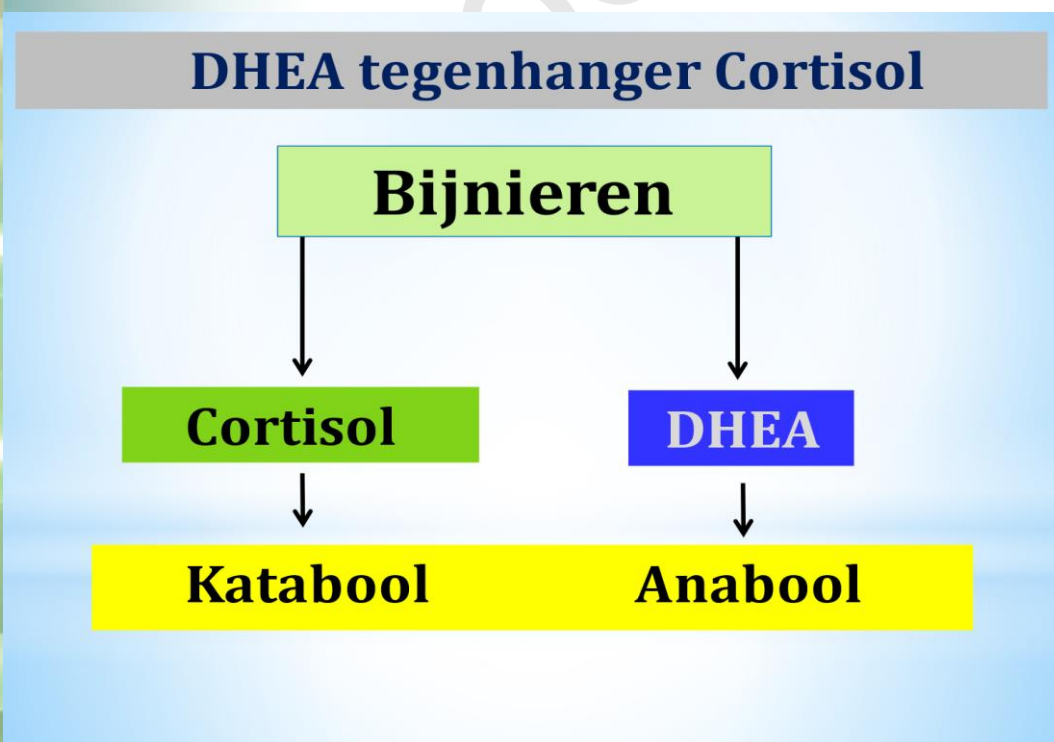
De foetale zone is uniek in de dierenwereld het komt alleen voor bij mensen en enkele primaten.

Na de geboorte verhoogd de DHEA omdat de omzetting naar Oestradiol, georkestreerd door de placenta, wegvalt. Echter na een half jaar tot een jaar verdwijnt DHEA omdat de bijnieren dan hun vaste vorm krijgen en de DHEA laag blijft tot de adrenarch. Dan beginnen DHEA en DHEA-S te stijgen en bereiken een piek rond 25 jarige leeftijd.

Cortisol-DHEA(S) ratio

Van DHEA is aangetoond dat het de werking van Cortisol moduleert. De verhouding Cortisol : DHEA is een belangrijke marker om het evenwicht te laten zien tussen de katabole en immuun-onderdrukkende werking van Cortisol en de anabole en regeneratieve effecten van DHEA. Hierbij moet worden aangetekend dat DHEA(S) al vlug in de loop van het leven op een natuurlijke manier omlaag gaat. Cortisol echter gaat in tegenstelling tot DHEA met het ouder worden niet omlaag. Er ontstaat dus met het ouder worden een flinke verhoging van de Cortisol : DHEA ratio. Het lijkt erop dat de Cortisol : DHEA-ratio belangrijker is dan de niveaus van Cortisol of DHEA apart.

Hogere niveaus van DHEA beschermen tegen het neurotoxische effect van Cortisol.



Reproductieve veroudering

Vrouwelijke reproductieve achteruitgang wordt veroorzaakt door de geleidelijke uitputting van de follikels. Dit leidt tot een verlaging van peptide Inhibine B die inwerkt op de theca cellen van de eierstokken hetgeen resulteert in een verminderd niveau van DHEA.

Het zijn de mitochondria die verantwoordelijk zijn voor de achteruitgang van de follikel-kwaliteit en de lagere niveaus van DHEA spelen hierbij een belangrijke rol.

De beste indicator voor het aantal follikels is het AMH (Anti-Mullerian Hormoon). Een andere goede marker is FSH. Inhibine B heeft een relatie met FSH, DHEA, Oestradiol en Progesteron. Inhibine B en DHEA laten met het ouder worden dezelfde afname zien.

In vrouwen vindt de productie van DHEA naast die in de bijniere plaats in de theca cellen van de eierstokken. Bij het afnemen van het aantal follikels neemt Inhibine B af en daardoor ook DHEA. Inhibine B is namelijk nodig voor de androgene ondersteuning van de zich ontwikkelende follikel.

De DHEA synthese in theca cellen begint ongeveer 70 dagen voor de ovulatie. Dus toediening van DHEA bij een zwangerschapswens moet minimaal 3 maanden van tevoren beginnen.

Onderzoek laat zien dat vrouwen die niet op FSH-stimulatie reageerden en waardoor men aan "lage eierstokreserve dacht, met suppletie van DHEA 50mg/dag binnen 2 cycli vruchtbare eitjes produceerden.

Dierstudies laten al langer zien dat DHEA als voorstof van Testosteron een belangrijke rol speelt in de eerste fase van de folliculaire ontwikkeling.

De tijd die follikels nodig hebben om zich te ontwikkelen van pre-antraal follikel tot volwassen follikel is ongeveer 70 dagen.

Intracrinologie

Endocrien is het fenomeen waarbij gespecialiseerde klieren en organen actieve hormonen produceren en via het bloed naar alle weefsels in het lichaam sturen.

Intracrien is het fenomeen waarbij elke cel in elk weefsel is uitgerust met een set specifieke enzymen die in staat zijn om lokaal vereiste kleine hoeveelheden Androgenen en Oestrogenen intracellulair te maken.

In de perifere menselijke weefsels zijn in de loop van de tijd meer dan 30 steroidvormende enzymen ontwikkeld. Daarnaast bevatten deze cellen ook de juiste intracellulair inactiverende enzymen zoals *glucuronyltransferase* en *sulfotransferase*, die de afgifte van Androgenen en Oestrogenen in de bloedsomloop voorkomen.

Dus kort door de bocht: in cellen van sommige weefsels kunnen Oestrogenen en Androgenen gemaakt worden die niet in de bloedstroom belanden.

De hoeveelheden die worden aangemaakt zijn afhankelijk van hun voorstof DHEA.

Na de menopauze is bij vrouwen de productie van Oestrogenen helemaal afhankelijk van DHEA, waarvan de productie tegen die tijd ook al sterk is afgenomen.

Onderzoeken

Veel wetenschappelijke onderzoeken laten zien dat lage niveaus van DHEA(S) geassocieerd worden met een grotere kans op ziekten en overlijden. Hier een aantal voorbeelden:

*Onderzoekers van de Universiteit van Cambridge volgden 963 mannen gedurende 9 jaar en ontdekten dat naarmate de circulerende DHEA-S-spiegels boven een bepaald niveau kwamen, het risico op overlijden door welke oorzaak dan ook met ongeveer 30% afnam (Trivedi 2001).

*Een vergelijkbaar onderzoek onder 313 mannen die dialyse ondergaan, bevestigt de bevinding dat lagere DHEA-S-niveaus een verhoogde mortaliteit in deze populatie voorspellen (Kakiya 2012).

*In een studie die 2644 mannen uit Zweden volgde gedurende gemiddeld 4,5 jaar, hadden mannen van wie de DHEA-S-waarden laag waren 54% meer kans hadden om te overlijden tijdens de follow-up vergeleken met mannen met een hogere DHEA-S niveaus, zelfs nadat de onderzoeken de bevindingen hadden aangepast om rekening te houden met variabelen die de resultaten zouden kunnen beïnvloeden (Ohlsson 2010).

*Een analyse van 4255 veteranen uit het Amerikaanse leger in Vietnam onthulde dat hogere DHEA-S-niveaus geassocieerd waren met een 49% verminderde kans op overlijden gedurende een follow-upperiode van 15 jaar (Phillips 2010).

*Een lange termijnstudie die gedurende 27 jaar 940 proefpersonen volgde, toonde aan dat mannen met een DHEA-S-spiegel van meer dan 200 µg / dL significant minder kans hadden om te overlijden tijdens de onderzoeksperiode dan mannen met een lagere spiegel (Enomoto 2008).

*Een driejarig onderzoek onder 963 oudere Taiwanese individuen onthulde dat het hebben van een DHEA-S-spiegel van minder dan 54,5 µg / dL verband hield met een 64% groter risico op overlijden tijdens de onderzoeksperiode dan met hogere niveaus (Glei 2006).

*Franse onderzoekers bestudeerden 290 proefpersonen in een periode van 10 jaar en ontdekten dat het risico op overlijden 1,9 keer zo hoog was bij mannen met een laag DHEA-S-gehalte in vergelijking met mannen met een hoog gehalte; dit was vooral het geval bij mannen van 65 - 69 jaar, waar de omvang van het risico 6,5 keer zo groot was (Mazat 2001).

*In een andere studie waarin 123 overlevenden van een hartaanval tot 10 jaar werden gevolgd, bleken lage DHEA-S-spiegels voorspellend te zijn voor overlijden als gevolg van hart- en vaatziekten (Jansson 1998).

*In een groep van 622 personen ouder dan 65 jaar die deelnamen aan een Franse gemeenschapsstudie, waren lage DHEA-S-spiegels sterk gekoppeld aan een groter risico op overlijden gedurende 2 en 4 jaar bij mannen (Berr 1996).

*In een andere studie, waarin lage DHEA-S werd gecombineerd met drie andere risicofactoren (testosterondeficiëntie, verhoogd hs-CRP, en hoog plasma N-terminaal pro-B-type natriuretisch peptide [NTproB]), was het risico op cardiovasculaire mortaliteit maar liefst 63 keer hoger dan bij gezonde controlepersonen (Ponikowska 2009).

*In een onderzoek onder 270 vrouwen waarvan werd vermoed dat ze een verminderde bloedtoevoer naar de hartspieren hadden, hadden proefpersonen bij wie de DHEA-S-waarden lager waren 11% meer kans hadden om door welke oorzaak dan ook te overlijden gedurende een follow-upperiode van 9 jaar vergeleken met vrouwen van wie het DHEA-gehalte hoger waren (Shufelt 2010).

*In een onderzoek bij mannen die dialyse ondergingen voor chronische nierziekte, werden lage DHEA-S-spiegels in het plasma geassocieerd met een ruwweg 2,9-voudig verhoogd risico op overlijden door welke oorzaak dan ook, vergeleken met hogere spiegels na correctie voor mogelijke versturende factoren (Hsu 2012).

*In een andere studie waarin 242 mannen van 50 tot 79 jaar werden gevolgd gedurende 12 jaar, werd een DHEA-S-waarde van minder dan 140 µg / dL geassocieerd met een 3,3-voudig risico op overlijden door hart- en vaatziekten vergeleken met hogere niveaus. Bovendien was een toename van 100 µg / dL in DHEA-S geassocieerd met een vermindering van 36% van het risico op overlijden door welke oorzaak dan ook, zelfs nadat aanpassingen waren aangebracht voor een aantal versturende factoren (Barrett-Connor 1986).

DHEA (S) kort door de bocht

DHEA (S) heeft o.a. de volgende eigenschappen:

- Anti-hypertensie
- Anti-oxidatief
- Anti-ontsteking
- Anti-depressief
- Neurobeschermend

DHEA(S) in onderzoek verbetert:

- Spiermassa, kracht en mobiliteit
- Insulinegevoeligheid
- Triglyceriden-niveaus
- Stemming & geheugen
- Zuurstofgebruik bij ouderen
- Huidkwaliteit bij vrouwen/mannen boven 50 jaar
- Vermoeidheid
- Fysieke functie
- Depressiviteit

Hoge DHEA niveaus in vrouwen geven:

- Abnormale menstruatiecyclus
- Acné (vettere huid)
- Haaruitval
- Haargroei op gezicht & lichaam (Hirsutisme)
- Meer spiermassa

Lage niveaus van DHEA geven:

- Snellere veroudering
- Laag libido
- Vaginale atrofie
- Dementie
- Depressie/Angst
- Botontkalking
- Chronische stress
- Schizofrenie

DHEA in de praktijk

Preventief algemeen: Vanaf 45 jaar: Mannen: DHEA 25mg om de dag
Vrouwen: DHEA 10 mg om de dag

Vanaf 55 jaar: Mannen: DHEA 25mg/dag
Vrouwen: DHEA 25 mg om de dag

Vanaf 65 jaar: Mannen: DHEA 25-50mg/dag
Vrouwen: DHEA 25mg/dag

Let op, dit zijn gemiddelden. Het is het individu dat telt en daarom zal, waar nodig, suppletie moeten worden bijgesteld.

Therapie algemeen: DHEA 25-50mg/dag bij o.a.

- *Insulineresistentie/Diabetes 2
- *Overgewicht/Obesitas
- *Depressiviteit/Angst
- *Verbetering spierfunctie
- *Chronische stress
- *Laag libido
- *Vermoeidheid/Verbetering energie
- *Hart & vaatziekten

Een hoge dosis van DHEA 100mg/dag of meer kan worden gegeven bij ernstige chronische ziekten.

In plaats van DHEA capsules kan ook DHEA-crème worden gebruikt. Deze geeft meestal 20 gram DHEA per pompje. Doordat beide routes in het lichaam verschillend zijn kan men ook de combinatie van capsule en crème gebruiken. Bij mannen lijkt de crème het DHEA-S beter te verhogen dan de capsule.

Toediening van DHEA gaat de natuurlijke productie van het eigen lichaam niet tegen, omdat er geen receptoren en geen feedback mechanisme voor DHEA is.

Zwangerschapswens

3 maanden van tevoren beginnen met:

- *Progesteron-crème van dag 13 t/m 26
- *DHEA 50mg/dag
- *Vitex Agnus castus (Monnikspeper)

Bloedwaarden optimaal:

In tegenstelling tot andere hormonen is DHEA een reservoirhormoon en kan het zinvol zijn om DHEA-S te laten meten.

DHEA-S mannen: 7 – 14 micromoll/l

DHEA-S vrouwen: 6 - 11 micromoll/l

Let op, dit zijn optimale waarden en kunnen afwijken van algemeen gebruikte lab waarden.

Geneesmiddelen

De volgende geneesmiddelen en supplementen kunnen DHEA-S waarden verlagen:

- | | | | |
|----------------|-----------------------|---------------|-----------------|
| *Insuline | *Orale anticonceptiva | *Statines | *Cholestyramine |
| *Carbamazepine | *Phenytoïne | *Clomipramine | *Imipramine |
| *Levodopa | *Bromocryptine | *Visolie | *Vitamine E |

Verhoogde waarden kunnen voorkomen bij:

- | | | |
|--------------------------|---------------|-------------|
| *Metformine (Diabetes 2) | *Troglitazone | *Danazol |
| *Prolactine | *Dilitiazem | *Amlodipine |