



## DHEAs: สารตั้งต้นของฮอร์โมนเพศ ในบริบทของการเป็นดัชนีชี้วัดความชรา

### DHEAs: Sex Hormone Precursor as Biomarker of Aging

ศิริพร ตันติพัฒนานนท์<sup>1,2</sup> ฉัฐญาณันท์ วงศ์รัฐนันท์<sup>3</sup>  
อักรินทร์ ไพบูลย์พานิช<sup>4</sup> และ รินา ภัทรมานนท์<sup>1,2\*</sup>

#### บทคัดย่อ

Dehydroepiandrosterone sulfate หรือ DHEAs เป็นโปรฮอร์โมนที่มีปริมาณมากที่สุดในร่างกาย ถูกสังเคราะห์ขึ้นภายในต่อมหมวกไตเพื่อใช้เป็นสารตั้งต้นสำหรับการสังเคราะห์ฮอร์โมนในกลุ่มสเตียรอยด์ชนิดอื่นที่มีบทบาทต่อการเจริญเติบโตของร่างกาย โดยเฉพาะฮอร์โมน androgen ในเพศชายและ estrogen ในเพศหญิง การเปลี่ยนแปลงระดับความเข้มข้น DHEAs ในตัวอย่างชีวภาพของร่างกายมีความเกี่ยวข้องต่อการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนในเพศชายและสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคต่าง ๆ ทั้งในเพศชายและหญิง เช่น โรคหัวใจ โรคอัลไซเมอร์ รวมถึงภาวะเสื่อมถอยด้านกระบวนการคิดและการรับรู้ โดย DHEAs จะมีระดับความเข้มข้นสูงมากสุดในช่วงวัยผู้ใหญ่ และลดระดับลงเฉลี่ยปีละ 1-2% จนกระทั่งอายุ 90 ปี ความสัมพันธ์ที่ผกผันระหว่าง DHEAs กับอายุมีประโยชน์ในการนำมาใช้เป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพของภาวะชรา ประเมินความเสี่ยงการเกิดโรคที่เกี่ยวข้องกับอายุที่เพิ่มขึ้น และถูกนำมาใช้เป็นส่วนประกอบในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารในเชิงพาณิชย์ เนื่องด้วยคุณสมบัติที่ดีในการต้านความชรา ลดการสะสมของไขมัน เพิ่มภูมิคุ้มกันให้แก่ร่างกาย ป้องกันโรคมะเร็ง และส่งเสริมประสิทธิภาพการทำงานของระบบประสาทและสมอง ในด้านความจำและสภาพอารมณ์

<sup>1</sup> ภาควิชาชีวเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40002

<sup>2</sup> ศูนย์วิจัยโปรตีนและโปรตีโอมิกส์เพื่อการพาณิชย์และอุตสาหกรรม มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40002

<sup>3</sup> ภาควิชาเวชศาสตร์ครอบครัว คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร 10400

<sup>4</sup> คณะพาณิชยศาสตร์และการบัญชี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร 10330

\*Corresponding Author, Email: narin@kku.ac.th

## ABSTRACT

Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAs) is the major prohormone mostly secreted from the adrenal gland. DHEAs is precursor for synthesis for the steroid hormones relating to body growth and sexual maturity including androgen and estrogen. Changing of DHEAs level has been shown to associate with risk of testosterone deficiency syndrome in men, cardiac diseases, Alzheimer's diseases, and cognitive impairment (dementia). The level of DHEAs in circulating blood and urine is highest in the adulthood before gradually declining with progressive aging at a rate of 1-2% per year until 90 years of age. Age-related declining of DHEAs level is a useful and reliable monitoring approach in following the rate of aging. DHEAs is considered a hormone marker of aging and its level can be used to assess the risk of diseases associating with age. DHEAs is also used in hormone therapies for anti-aging, reduction of the accumulation of visceral fat, enhancement of the immune system, prevention of cancer, and promotion of effective memory and mood.

**คำสำคัญ:** ดีไฮโดรอีพิแอนโดรสเตอโรนซัลเฟต สเตียรอยด์ฮอร์โมน ภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชาย ฮอร์โมนต้านความชรา ดัชนีชี้วัดความชรา

**Keywords:** Dehydroepiandrosterone sulfate, Steroid hormones, Testosterone deficiency syndrome, Anti-aging hormone, Aging marker

### DHEAs: ฮอร์โมนต้านความชรา

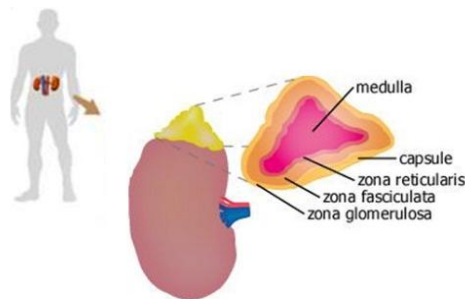
ความชรา (aging) เป็นภาวะที่เซลล์ภายในร่างกายถูกทำลายจากปัจจัยภายในที่เกิดขึ้น เช่น การทำลายจากการเกิดสารอนุมูลอิสระ (free radical) ซึ่งเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาให้เซลล์เสื่อมสภาพ หรือเกิดขึ้นจากปัจจัยภายนอก เช่น รูปแบบการดำรงชีวิต อาหาร ความเครียด มลพิษจากสิ่งแวดล้อม เป็นต้น เป็นผลให้เกิดการสะสมเซลล์เสื่อมสภาพมากขึ้น การทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกายมีความผิดปกติซึ่งมักเหนี่ยวนำให้เกิดโรคภัย และมีอัตราการสืบพันธุ์ลดน้อยลง ทำให้ความเสี่ยงการเสียชีวิตเพิ่มสูงขึ้นในที่สุด ภาวะชราดังกล่าวพบได้ในทุกอวัยวะรวมถึงต่อมหมวกไต (adrenal glands) ด้วย ความผิดปกตินี้กระทบต่อการทำหน้าที่สังเคราะห์และหลั่งสารของต่อมหมวกไต

ส่งผลให้เกิดภาวะ chronic adrenal insufficiency หรือ ภาวะต่อมหมวกไตบกพร่องเรื้อรัง ภาวะที่ต่อมหมวกไตมีประสิทธิภาพการทำงานลดน้อยลงซึ่งเป็นผลจากความเสื่อมสภาพของ zona reticularis ในต่อมหมวกไต เนื้อเยื่อที่มีการสังเคราะห์ฮอร์โมนที่จำเป็นต่อการเจริญเติบโตของร่างกาย คือ dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAs) มีความสำคัญในการเป็นฮอร์โมนเริ่มต้นที่ใช้ในการสังเคราะห์ฮอร์โมนเพศชนิดอื่น เช่น testosterone, estrogen และ androgen เป็นต้น ทำให้ฮอร์โมนดังกล่าวมีระดับลดน้อยลง อีกทั้งส่งผลต่อการเกิดภาวะการขาดเลือด (Feldman et al., 2001) ซึ่งเกิดขึ้นจากการเสื่อมถอยของคุณลักษณะเนื้อเยื่อเนื่องจากเกิดการอุดตันของเลือด (infraction) แต่ในร่างกายจะมีกลไกในการป้องกันการเสื่อมสภาพและ

ควบคุมการเจริญหรือการแบ่งตัวของเซลล์เพื่อซ่อมแซมหรือชดเชยเนื้อเยื่อที่เสื่อมสภาพ แต่หากเกิดการแบ่งเซลล์เพิ่มจำนวนผิดปกติส่งผลกระทบบรรุนแรงที่สุดต่อร่างกายเป็นเพียงการเกิดเนื้อต่อมปม (nodules) หรือลักษณะของก้อนเนื้อขนาดเล็กขึ้นเท่านั้น (Hornsby, 2002)

ในปี ค.ศ.1934 นักวิทยาศาสตร์ได้ค้นพบฮอร์โมน dehydroepiandrosterone (DHEA) ในตัวอย่างปัสสาวะ และ DHEAs ถูกค้นพบ 10 ปีต่อมา ฮอร์โมนทั้งสองถูกสังเคราะห์ขึ้นภายในต่อมหมวกไตต่อมเพศ และสมองของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม เช่น มนุษย์และลิง โดย DHEAs และสารประกอบอื่น ๆ ที่อยู่ในรูปกรดไขมันของ DHEA มักพบได้ในระบบไหลเวียนต่าง ๆ ของร่างกาย เช่น ปัสสาวะ กระแสไหลเวียนเลือด และเนื้อเยื่อของร่างกาย จัดเป็นสารชีวโมเลกุลประเภท prohormone (Sorwell and Urbanski, 2010; Yen and Laughlin, 1998) ทำหน้าที่เป็นสารตั้งต้นตัวแรกในการสังเคราะห์ฮอร์โมนในกลุ่มสเตียรอยด์ (steroids) และถูกหลั่งออกจากต่อมหมวกไต (adrenal cortex) (Yen and Laughlin, 1998) ในบริเวณ zona reticularis ดังรูปที่ 1 ซึ่งพบ DHEAs ปริมาณสูงกว่าฮอร์โมนชนิดอื่นถึง 20 เท่า (Behringer et al., 2012) โดยระดับของ DHEAs และ DHEA ในตัวอย่างเลือดและปัสสาวะ จะมีความสัมพันธ์กับอายุที่เพิ่มมากขึ้นต่างจากฮอร์โมนชนิดอื่น สามารถตรวจพบได้ตั้งแต่อยู่ในครรภ์มารดา ซึ่งระดับของ

DHEAs จะมีปริมาณสูงมากที่สุดในวัยผู้ใหญ่ ช่วงอายุ 18-30 ปี และค่อย ๆ ลดต่ำลงอย่างช้า ๆ ประมาณ 1-2% ต่อปี อีกทั้งในการศึกษาระดับของ DHEAs ในกลุ่มผู้สูงอายุ ช่วงอายุ 80 ปีขึ้นไป พบระดับของ DHEAs ลดต่ำลงประมาณ 80% เมื่อเปรียบเทียบกับวัยผู้ใหญ่ (Ferrari et al., 2001; Sorwell and Urbanski, 2010) และในกลุ่มผู้สูงอายุที่มากกว่า 90 ปีขึ้นไป การเปลี่ยนแปลงระดับ DHEAs ไม่สัมพันธ์กับอายุที่เพิ่มสูงขึ้น (Barrou et al., 1997) จากความสัมพันธ์ของระดับ DHEAs ที่ลดลงกับอายุที่เพิ่มขึ้นหรือตลอดการเกิดความชราในร่างกาย (Allolio and Arlt, 2002; Orentreich et al., 1992) ทำให้ DHEAs มีบทบาทเป็น “anti-aging hormone” โดยมีการให้ DHEAs แก่หนูทดลองในห้องปฏิบัติการ พบว่า หนูที่ได้รับ DHEAs มีลักษณะที่อ่อนวัยขึ้น เส้นขนมีสีเข้ม เจงกามมากขึ้น เซลล์ของต่อมไขมันในบริเวณผิวหนังและหน้าท้องมีขนาดเล็กลง (Alan R. Gaby., 1996) DHEAs จึงถูกนำมาใช้เป็นสารต้านความชราที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในวงการแพทย์ หรือใช้เป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร (Casson et al., 2000) เนื่องจากพบว่าประชากรที่มีอายุยืนยาวมักมีระดับ DHEAs ในร่างกายสูง อีกทั้งมีการศึกษาและวิจัยอันเนื่องมาจากความก้าวล้ำทางวิทยาศาสตร์การแพทย์เพื่อนำคุณประโยชน์ของฮอร์โมนดังกล่าวมาใช้เป็นสารช่วยชะลอความชราและป้องกันโรคร้ายที่เกี่ยวข้องกับการแปรปรวนของฮอร์โมนที่จะเกิดขึ้นภายในอนาคต



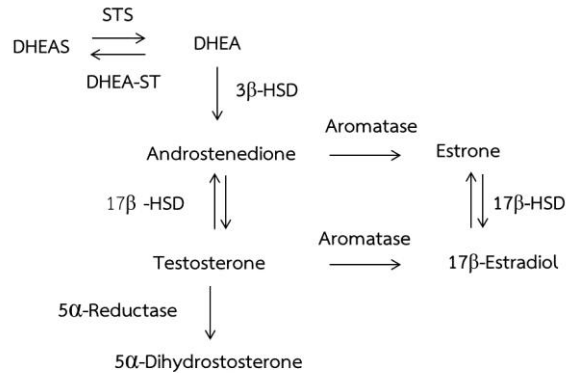
รูปที่ 1 ต่อมหมวกไตและเนื้อเยื่อในส่วนที่มีการหลั่งฮอร์โมนสเตียรอยด์ (Behringer et al., 2012)

## ความสำคัญของ DHEAs ในการเป็นฮอร์โมนเริ่มต้นของฮอร์โมนเพศ

DHEAs ถูกสังเคราะห์และหลั่งจากต่อมหมวกไต (adrenal glands) ในส่วน zona reticularis (Sorwell and Urbanski, 2010) มีบทบาทสำคัญต่อการสังเคราะห์ฮอร์โมนในกลุ่มสเตียรอยด์ทั้งหมด หรือเป็น “buffer hormone” ซึ่งคือฮอร์โมนที่เป็นจุดเริ่มต้นการสังเคราะห์ฮอร์โมนชนิดอื่น ๆ โดยเริ่มจาก DHEAs ถูกเปลี่ยนเป็น DHEA จากการทำงานของ  $3\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase ( $3\beta$ -HSD) เพื่อใช้ในการสังเคราะห์ฮอร์โมน testosterone และ estradiol หรือ estrogen ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่ควบคุมการแสดงออกของลักษณะเฉพาะทางเพศในชายและหญิง โดยอาศัยไอโซไซม์ของ  $17\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase ( $17\beta$ -HSD) และ aromatase (P450) ตามลำดับ ดังรูปที่ 2 กล่าวได้ว่า DHEAs มีบทบาทในการเป็นตัวกำหนดระดับฮอร์โมนเพศที่สังเคราะห์ขึ้นภายในกระแสเลือด มีความสำคัญต่อการเจริญเติบโตของร่างกายในเพศชายและเพศหญิง (Allolio and Arlt, 2002) ในประชากรที่อายุมากขึ้นจะมีระดับของ DHEAs น้อยลงเป็นผลให้เกิดการสังเคราะห์ฮอร์โมนเพศได้ลดลงด้วย ทำให้การทำงานของฮอร์โมนไม่สมดุล ส่งผลต่อร่างกายและจิตใจ จึงมีการใช้ DHEAs เพื่อกระตุ้นให้มีการสังเคราะห์ฮอร์โมนเพศเพิ่มขึ้น (Kurzman et al., 1990) และถูกใช้กันอย่างแพร่หลายทั้งในการรักษาผู้ป่วยโรคพร่องฮอร์โมน และเป็นส่วนประกอบในผลิตภัณฑ์อาหารเสริม มีการศึกษาถึงเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) ซึ่งเป็นการศึกษาการเปลี่ยนแปลงปริมาณยาภายในร่างกายเปรียบเทียบกับระยะเวลาที่ให้ยา และการเปลี่ยนแปลงสารโดยกระบวนการทางชีวภาพ (Acacio et al., 2004) เช่น การดูดซึม การกระจายตัว การ

เปลี่ยนแปลงยา และการขับถ่ายยาออกจากร่างกาย จากการศึกษพบว่า การรับประทานผลิตภัณฑ์อาหารเสริมที่มี DHEAs เป็นส่วนประกอบส่งผลให้มีระดับฮอร์โมนชนิดอื่นที่เป็นผลผลิตจาก DHEA เพิ่มสูงขึ้น อันได้แก่ androgen และ estrogen นอกจากนี้ DHEAs ยังจัดเป็น “adrenal androgens” ที่ไหลเวียนในระบบเลือด สามารถเปลี่ยน androgen ในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ให้พร้อมทำงานได้ แม้ในขณะที่ร่างกายขาดการทำงานของ androgen activity สามารถส่งผลในด้านการแสดงออกของพฤติกรรมเพศชาย เช่น เสี่ยงหัวใจ มีหลอดเลือด อารมณ์และพฤติกรรมต่าง ๆ เป็นต้น (Labrie et al., 2001)

การตรวจวิเคราะห์ระดับของ DHEAs สามารถทำได้ตั้งแต่อยู่ในครรภ์มารดา และพบว่ามีระดับสูงมากขึ้นในวัยแรกเกิดและลดลงอย่างช้าเมื่อมีอายุมากขึ้นจากการลดขนาดของเซลล์ zona reticularis เนื่องจากความชรา (Ferrari et al., 2001) การสังเคราะห์ฮอร์โมน DHEAs จะมี steroid sulfatase เป็นตัวกำหนดอัตราการสังเคราะห์และรูปแบบการสังเคราะห์ว่าเกิดจากการตอบสนองปกติเป็นแบบชั่วคราวคือเพียงพอเพื่อหลังฮอร์โมนกลับสู่กระแสเลือดหรือเกิดจากความอ่อนแอของร่างกาย ระดับ DHEAs ที่น้อยกว่าปกติมักสัมพันธ์กับภาวะพร่องฮอร์โมนเทสโทสเตอโรน (testosterone deficiency syndrome) ในเพศชาย ส่วนการเพิ่มระดับ DHEAs ที่สูงกว่าปกติ มักมีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการเมแทบอลิซึม กระบวนการสลายสารอาหาร เช่นเดียวกับระดับของฮอร์โมนอินซูลิน (insulin) ที่เพิ่มขึ้น โดยมีหน้าที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมการหลังฮอร์โมน androgen (Remer et al., 1996) และมีส่วนเกี่ยวข้องกับการควบคุมหรือลดน้ำหนัก (Hornsby, 2002)



**รูปที่ 2** วิธีการสังเคราะห์ DHEAs และ สเตียรอยด์ฮอร์โมน DHEA, dehydroepiandrosterone; DHEAs, dehydroepiandrosterone sulfate; DHEA-ST, DHEA-sulfotransferase; 3 $\beta$ -HSD, 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase; 17 $\beta$ -HSD, 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase; STS, steroid sulfatase (ดัดแปลงจาก Allolio and Arlt, 2002)

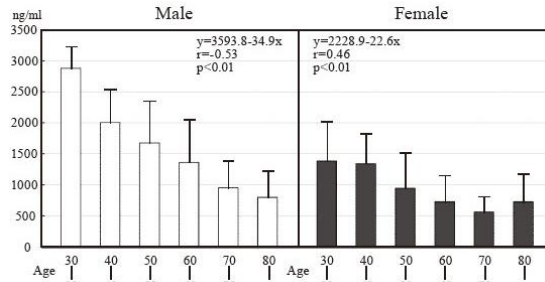
## วงจรการเปลี่ยนแปลงระดับ DHEAs ตลอดช่วงชีวิตของมนุษย์

ตลอดช่วงชีวิตของมนุษย์หรือสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม จะมีการเปลี่ยนแปลงระดับฮอร์โมนที่แตกต่างกันไป ทั้งในรูปแบบการเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนขึ้นกับปัจจัยหลากหลายอย่าง เช่น อายุ เพศ การเปลี่ยนแปลงลักษณะทางกายภาพ การตั้งครรรภ์ สภาพจิตใจ ความคิด รูปแบบการดำรงชีวิต เป็นต้น (Barrou et al., 1997) โดยกระบวนการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางกายภาพของมนุษย์นั้น จะมีความสัมพันธ์กับการสังเคราะห์และการหลั่ง DHEAs จนกระทั่งถึงวัยชรา ซึ่งระดับของ DHEAs และ DHEA ในตัวอย่างเลือดของมนุษย์จะมีระดับค่อนข้างคงที่หรือเปลี่ยนแปลงเล็กน้อยในตลอดทั้งวัน (Urbanski et al., 2013) โดยในเพศชายมักจะพบระดับ DHEAs ปริมาณสูงกว่าเพศหญิงประมาณ 10-20% ดังรูปที่ 3 (Flynn et al., 1999) วงจรการเปลี่ยนแปลงระดับ DHEAs ในช่วงชีวิตพบว่า DHEAs เพิ่มขึ้นสูงตั้งแต่อยู่ในครรภ์ เนื่องจาก fetal zone มีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนและหลั่ง DHEAs กระทั่งสูงสุดในวัยแรกเกิด ก่อนจะค่อย ๆ ลดระดับลง

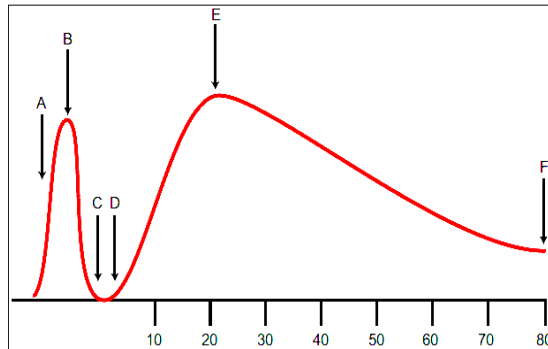
จนต่ำสุดในช่วงวัยเด็ก (childhood) เมื่ออายุ 6-7 ปี หลังจากนั้นระดับ DHEAs เพิ่มขึ้นสูงอีกครั้งเนื่องจากเซลล์ zona reticularis เริ่มแบ่งเซลล์เพิ่มจำนวนมากขึ้นอีกครั้ง เพื่อเตรียมพร้อมเข้าสู่วัยเจริญพันธุ์ พบว่าระดับของ DHEAs ในเพศชายและเพศหญิงไม่มีความแตกต่างกันในช่วงอายุที่ต่ำกว่า 10 ปี และมีระดับสูงสุดในวัยผู้ใหญ่ตอนต้น (young adulthood) หรือในวัยหนุ่มสาวที่ช่วงอายุ 20-30 ปี ดังรูปที่ 4 (Behringer et al., 2012) เมื่อผ่านวัยหนุ่มสาวพบว่าระดับของ DHEAs ในร่างกายมีการลดลงอย่างช้า ๆ สัมพันธ์กับอายุที่เพิ่มมากขึ้นทั้งในเพศชายและเพศหญิง (เพศชาย 2.3% และเพศหญิง 3.9% ต่อปี) (Mazat et al., 2001; Orentreich et al., 1984) จวบจนวัยชราช่วงอายุระหว่าง 70-80 ปี ระดับของ DHEAs จะลดลงเหลือประมาณ 20-30% ของวัยรุ่น และในกลุ่มช่วงอายุระหว่าง 32 จวบจนถึง 83 ปี พบการลดลงของ DHEAs ประมาณ 67% (Orentreich et al., 1992) โดยการเปลี่ยนแปลงระดับ DHEAs ในช่วงอายุ 25-30 ปี ในมนุษย์มีรูปแบบคล้ายกับการศึกษาในสัตว์ทดลองชนิดอื่นๆ อาทิ เช่น ในลิงที่มีอายุประมาณ 6-10 ปี โดย

DHEAs ในปัสสาวะของลิงจะเพิ่มเล็กน้อยตั้งแต่อายุ 5 ปี (246.13 ng/mL) จนกระทั่งสูงสุด 11 ปี (897.19 ng/mL) เช่นเดียวกับมนุษย์ที่มีอายุ 20-25 ปีจะมีระดับ DHEAs สูงสุด ดังรูปที่ 5 และรูปที่ 6 (Yen and Laughlin, 1998; Behringer et al., 2012) อีกทั้งยังพบการเปลี่ยนแปลงของ IGF หรือ Insulin-like growth factor-I ซึ่งเป็นเปปไทด์ที่มีโครงสร้างคล้ายกับ

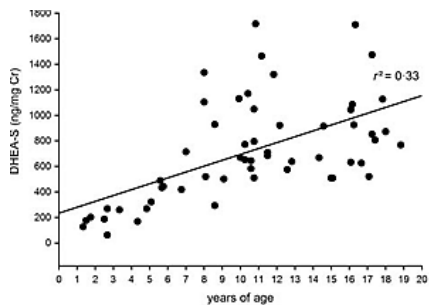
สารอินซูลิน ทำหน้าที่กระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์สร้างกระดูกอ่อนและการเจริญเติบโตของกล้ามเนื้อ เช่นเดียวกับ DHEAs ดังรูปที่ 5 (Yen and Laughlin, 1998) ดังนั้นรูปแบบการลดลงของ DHEAs ในตัวอย่างชีวภาพจึงสามารถใช้เป็นตัวบ่งชี้ระดับความชราที่สัมพันธ์กับอายุได้เป็นอย่างดี (Behringer et al., 2012; Yen and Laughlin, 1998)



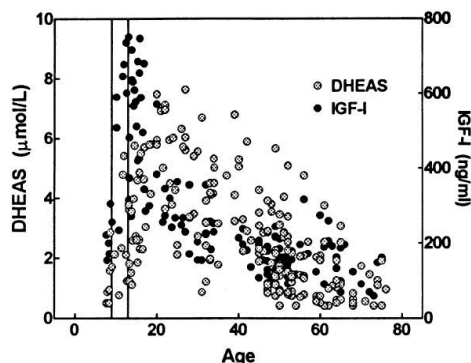
รูปที่ 3 การเปลี่ยนแปลงระดับ DHEAs ในเลือด ของเพศชายและเพศหญิง อายุตั้งแต่ 30 ปีขึ้นไป (Nishizaki et al., 2011)



รูปที่ 4 การเปลี่ยนแปลงระดับความเข้มข้นของ DHEAs ในระบบหมุนเวียนเลือดตลอดช่วงชีวิตของมนุษย์ โดยแกนอนแสดงถึงอายุ และแกนตั้งแสดงถึงระดับของ DHEAs; (A) ระดับ DHEAs ในครรภ์มารดา, (B) ช่วงแรกเกิด, (C-D) วัยเด็กอายุ 6-7 ปี, (E) วัยผู้ใหญ่ตอนต้นหรือวัยหนุ่มสาว และ (F) วัยชรา (Orentreich et al., 1992)



รูปที่ 5 ระดับ DHEAs ที่เปลี่ยนแปลงเมื่ออายุเพิ่มมากขึ้น ในตัวอย่างเลือดของลิง (Behringer et al., 2012)



รูปที่ 6 การเปลี่ยนแปลงระดับความเข้มข้นของ DHEAs ในปัสสาวะของมนุษย์ที่สัมพันธ์กับอายุที่เพิ่มขึ้น (Yen and Laughlin, 1998)

### ความสัมพันธ์ของระดับ DHEAs กับโรค

ระดับของ DHEAs ในตัวอย่างชีวภาพสามารถตรวจวัดได้ด้วยเทคนิคต่าง ๆ เช่น high performance liquid chromatography (HPLC), liquid chromatography, mass spectrophotometer และ enzyme-linked immune sorbent assay (ELISA) เป็นต้น (Behringer et al., 2012; Hauser et al., 2008; Hornsby, 1995) ซึ่งสามารถใช้ในการทำนายหรือระบุความเสี่ยงเพื่อเฝ้าระวังต่อภาวะการเกิดโรค หากระดับของ DHEAs มีความเข้มข้นต่ำกว่าค่ามาตรฐาน 0.8-4.3  $\mu\text{g}/\text{mL}$  มักพบความเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็ง (cancer) โรคกระดูกพรุน (osteoporosis) ระบบภูมิคุ้มกันถดถอยตามอายุ (immunosenescence) นอนไม่หลับ (sleeplessness), ภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัว (atherosclerosis) โรคอัลไซเมอร์ (alzheimer's disease) โรคเบาหวาน (diabetes) (Flynn et al., 1999; Yen and Laughlin, 1998) โรคหัวใจรวมทั้งโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย (heart disease) เป็นต้น (Barrett-Connor & Goodman-Gruen, 1995; Barrou et al., 1997) นอกจากนี้การอัตราการไหลเวียนของ DHEAs ในเลือดที่ต่ำ ส่งผลทำให้มีการ

เปลี่ยนแปลงของระดับ DHEAs ในร่างกายเข้าไปด้วย ทำให้มีอายุยืนยาว

จากการศึกษาทำให้พบความสัมพันธ์ที่เด่นชัดของระดับ DHEAs ที่เปลี่ยนแปลงในตัวอย่างชีวภาพต่อภาวะโรค อาทิ โรคมะเร็ง ภาวะซึมเศร้า หรือโรคที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาทและสมอง รวมไปถึงอุบัติการณ์การเสียชีวิตด้วยโรคอื่นที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการระดับของ DHEAs ในร่างกาย DHEAs ในคนสุขภาพดีจะมีระดับที่สูงกว่าคนเป็นโรคที่เกี่ยวข้องประมาณ 4 เท่า และระดับของ DHEAs ที่ลดลงจะมีความสัมพันธ์ต่อการทำงานของระบบอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกายที่ถดถอย และแปรผกผันกับอายุที่เพิ่มมากขึ้น ตัวอย่างโรคต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงระดับของระดับ DHEAs ได้ดังนี้

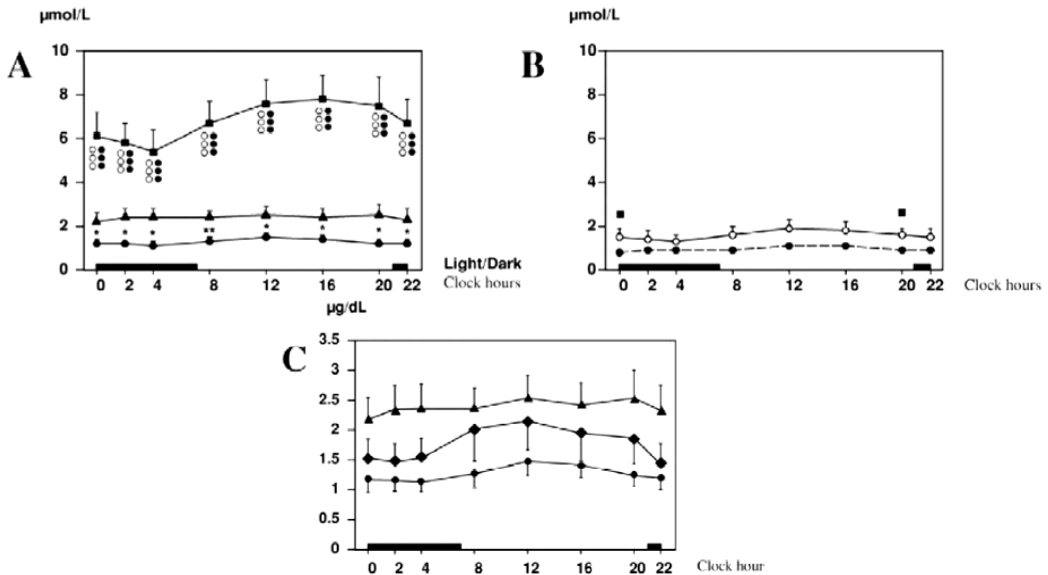
1. โรคที่เกี่ยวข้องกับภาวะสะสมไขมันหลอดเลือด (atherosclerosis): มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในเพศชาย แต่ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวในเพศหญิงในช่วงหลังหมดประจำเดือน (Barrou et al., 1997)

2. โรคมะเร็ง (cancer): พบว่าในคนที่มีระดับของ DHEAs ต่ำจะความเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งเพิ่มขึ้น เช่น มะเร็งเต้านมในเพศหญิงวัยหมด

ประจำเดือน มะเร็งต่อมลูกหมากในเพศชาย (Barrou et al., 1997)

3. โรคกระดูกพรุน (osteoporosis): ระดับความหนาแน่นของการสะสมแร่ธาตุภายในกระดูกกับระดับของ DHEAs ในเพศหญิงจะพบความสัมพันธ์ในทิศทางเดียวกัน กล่าวคือ ความหนาแน่นของแร่ธาตุใน

กระดูกแปรผันโดยตรงกับระดับ DHEAs ที่เพิ่มขึ้น แต่ผกผันกับอายุหรือความชราที่เพิ่มมากขึ้น จึงเป็นข้อบ่งชี้หนึ่งของความเสี่ยงในการเกิดโรคกระดูกพรุน ที่จะตรวจพบระดับความหนาแน่นของการสะสมแร่ธาตุในกระดูกและ DHEAs ปริมาณต่ำในวัยชรา (Barrou et al., 1997)



รูปที่ 7 การเปลี่ยนแปลงลักษณะทางกายภาพของระดับ DHEAs ในเลือดและภาวะความชรา (▲ - ▲) วัยผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพดี, (■ - ■) วัยเด็ก, (● - ●) วัยผู้ใหญ่ที่มีอาการพร่องทางจิต, (○ - ○) ผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์, (● - ●) ผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด และ (◆ - ◆) ผู้ใหญ่ที่เป็นโรคซึมเศร้า. (A) ระดับ DHEAs ในกลุ่มวัยเด็ก วัยผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพดี และวัยผู้ใหญ่ที่มีอาการพร่องทางจิต (B) ระดับ DHEAs ผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์และผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด และ (C) ระดับ DHEAs วัยผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพดี วัยผู้ใหญ่ที่มีอาการพร่องทางจิตและผู้ใหญ่ที่เป็นโรคซึมเศร้า (Ferrari et al., 2001)

4. โรคซึมเศร้า (dementia) และผู้ป่วยที่มีปัญหาทางสุขภาพจิต: พบความสัมพันธ์ที่ชัดเจนจากการลดลงของการหลั่งและระดับของ DHEAs ในตัวอย่างชีวภาพ เมื่อเปรียบเทียบกับในกลุ่มวัยเดียวกันที่มีสุขภาพดี ดังรูปที่ 7 พบว่า DHEAs ในกลุ่มวัยผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพดีมีระดับสูงตลอดทั้งวัน (A) ตรงข้ามกับกลุ่มผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์และผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดมีความเข้มข้นของ DHEAs ลดต่ำลง (B) แต่ทั้งนี้ก็ยังมียกระดับสูงกว่าผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด (C)

(cognitive impairment) (Ferrari et al., 2001) และพบการลดลงที่สัมพันธ์กับอายุที่ (A) เช่นเดียวกัน

5. ภาวะบกพร่องทางปัญญาและภาวะสมองเสื่อม (cognitive impairment and dementia): ระดับการหลั่ง DHEA และ DHEAs ที่ลดลงสัมพันธ์กับความผิดปกติของโรคที่เกี่ยวข้องด้านระบบประสาทและสมอง เช่น โรคอัลไซเมอร์ และความกดดันที่เกิดขึ้นภายใต้จิตใจ (Sorwell and Urbanski, 2010)



**ตารางที่ 1** การเปลี่ยนแปลงระดับ DHEAs ก่อนและหลังรับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร DHEAs ต่อค่าทางคลินิกจากการวิเคราะห์ผลเลือดของกลุ่มตัวอย่าง (Allolio and Arlt, 2002; Park et al., 2009)

ค่าทางคลินิก (Blood values)	ค่ามาตรฐาน	ก่อนทาน DHEAs	หลังทาน DHEAs
DHEA (ng/mL)	0.04	2.14	5.02
DHEAs (µg/mL)	0.8-4.3	1.04	5.61
ระดับไนโตรเจนในเลือด (blood urea nitrogen, BUN) (mg/dL)	5-25	17.0	17.0
Creatinine (mg/dL)	0.51-1.17	1.06	1.05
BUN-creatinine	10-20	16.1	16.8
Alanine transaminase (ALT) (U/L)	9-40	18.5	16.9
High-density lipoprotein (HDL) (mg/dL)	0-160	51	50
Triglycerides (mg/dL)	50-170	148	130

### การประยุกต์ใช้ DHEAs ทางการแพทย์และใช้ ในผลิตภัณฑ์อาหารเสริม

จากคุณสมบัติของ DHEA สามารถใช้เป็น “anti-aging hormone” (Arlt, 2004) และ DHEAs สามารถใช้เป็นดัชนีชี้วัดความชรา (Lane et al., 1997) อีกทั้งมีบทบาทต่อกระบวนการประมวลผลทางด้านความคิด สภาพอารมณ์ ข้อดีนี้จึงเป็นประเด็นสำคัญที่จะนำฮอร์โมนดังกล่าว มาใช้ประโยชน์ในการเป็นผลิตภัณฑ์อาหารเสริมเพื่อทดแทนระดับ DHEAs ในกลุ่มประชากรที่พบภาวะ DHEAs ต่ำ รวมถึงสามารถส่งเสริมการควบคุมอารมณ์ในกลุ่มผู้สูงอายุหรือใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนในต่อมหมวกไตที่มีระดับการหลั่ง DHEAs ปริมาณน้อยลงอย่างเด่นชัด อีกทั้งมีการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของระดับ DHEAs ในกลุ่มทดลอง หลังจากใช้ผลิตภัณฑ์หรือบริโภควิตามินที่เพิ่มส่วนประกอบของ DHEAs พบการเปลี่ยนแปลงของค่าทางคลินิกที่วิเคราะห์ในเลือดได้แก่ blood urea nitrogen (BUN), creatinine, uric acid, alanine transaminase, cholesterol, high density lipoprotein (HDL) และ potassium ดังแสดงในตารางที่ 1 พบว่า DHEAs มีบทบาทต่อการทำงานของร่างกายให้มีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้น เช่น ระดับไขมัน

high-density lipoprotein และ triglycerides ลดน้อยลงเล็กน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนทาน DHEAs และ ในการทดสอบประสิทธิภาพของ DHEAs ด้านการยับยั้งการเจริญของเซลล์ที่เป็นโทษต่อร่างกาย พบว่า DHEAs มีส่วนช่วยในการทำงานของร่างกายและเกี่ยวข้องกับการเสริมสุขภาพ ได้แก่

ระบบภูมิคุ้มกัน (immune mediated disease): DHEAs มีบทบาทต่อระบบภูมิคุ้มกัน การกระตุ้นการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของเซลล์เม็ดเลือดขาว T-cell ที่สร้างจากไขกระดูก สามารถต้านเชื้อโรคหรือแอนติเจนได้ และการสร้าง Interleukin-2 (IL-2) มีผลในการควบคุมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้ร่างกายสามารถทนต่อการติดเชื้อไวรัสหรือแบคทีเรียได้ดียิ่งขึ้น (Barrou et al., 1997) ระดับ DHEAs ที่สูงจะส่งผลให้ระบบที่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกัน และการตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอมทำงานได้ดียิ่งขึ้น (Carlson et al., 2004)

กระบวนการเรียนรู้และความสามารถในการประมวลผลด้านความคิดและความจำ: DHEAs มีบทบาทต่อการเพิ่มประสิทธิภาพในการทำงานของระบบประสาทและสมอง โดยมีผลในการยับยั้งการเสื่อมสภาพของ GABA receptor ซึ่งเป็นสารสื่อ

ประสาทในระบบสมองและกระตุ้นระบบประสาท สามารถชะลออาการของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ในระยะเริ่มต้นได้ (Barrou et al., 1997)

DHEAs สามารถเพิ่มระบบภูมิคุ้มกันที่ตีให้แก่ร่างกาย และลดความเสี่ยงจากโรคต่าง ๆ ได้ดังนี้

ภาวะสะสมไขมันที่หลอดเลือด: ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการให้ DHEAs พบว่าช่วยลดภาวะสะสมไขมันในหลอดเลือด Aorta, Coronary (Gordon et al., 1988) โดยป้องกันการตกตะกอนของเลือดที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงเมแทบอลิซึมของไขมันและลักษณะทางสัณฐานวิทยาของเยื่อหลอดเลือด (endothelium morphology) อีกทั้ง DHEAs ยังช่วยลดระดับน้ำตาลในเลือดจากภาวะน้ำตาลสูง (hyperglycemia) โดยมีผลในการช่วยลด insulin-

resistance และมีผลต่อการช่วยลดน้ำหนักในกลุ่มทดลอง (Barrou et al., 1997)

มะเร็ง: ระดับของ DHEAs ในตัวอย่างชีวภาพ มีสัดส่วนผกผันกับความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็ง (Kaaks et al., 2005) และมีส่วนช่วยในการป้องกันผลกระทบและขัดขวางการเกิดเนื้องอกของมะเร็งเต้านม (breast cancer) ในกลุ่มผู้ป่วย อีกทั้งยังช่วยชะลอการเกิดมะเร็งในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมบางชนิด เช่น สุนัข และ แมว โดยจะขัดขวางการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งระดับ ด้วยการยับยั้งหรือลดการทำงานของกิจกรรมของเอนไซม์ glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) ซึ่งเป็นผลให้ NADPH ลดลง ทำให้การสังเคราะห์ DNA ของเซลล์มะเร็งหยุดชะงัก (Barrou et al., 1997)

ตารางที่ 2 ระดับ DHEAs ในเลือดของเพศชายและเพศหญิงที่ช่วงอายุต่าง ๆ

ช่วงอายุ	เพศชาย	เพศหญิง	อ้างอิง
ค่าเฉลี่ยต่อวัน 20-35 ปี	DHEA $\approx$ 4 mg/day		(Flynn et al., 1999)
	DHEAs $\approx$ 25 mg/day		
ค่าเฉลี่ยโดยรวม	800-5,600 ng/mL	350-4,300 ng/mL	(Alan R. Gabby., 1996)
<20	510-3210 ng/mL		
20-29	180-3910 ng/mL		
30-39	230-2660 ng/mL		
40-49	190-2310 ng/mL		(Nishizaki et al., 2011)
50-59	80-1880 ng/mL		
60-69	120-1330 ng/mL		
70-79	70-1770 ng/mL		

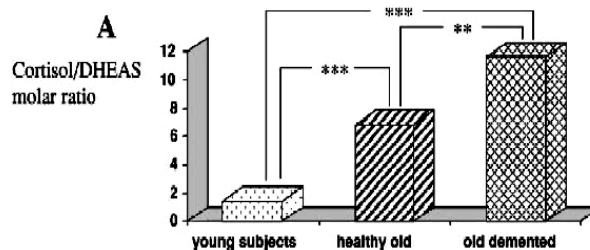
### การใช้ DHEAs เพื่อเป็นดัชนีชี้วัดความชรา และระบุความเสื่อมถอยของสภาพเซลล์

ความสัมพันธ์ระหว่าง DHEAs ที่ผกผันกับการเพิ่มของอายุ เป็นสาเหตุสำคัญที่สามารถใช้ DHEAs เป็นตัวบ่งชี้สภาวะชรา (aging) ได้ (Lane et al., 1997) จากระดับความเข้มข้นของ DHEAs ใน

ประชากรสุขภาพดีแต่ละวัย ดังตารางที่ 2 เห็นได้ว่าระดับ DHEAs จะเพิ่มสูงสุดเมื่ออายุ 20-29 ปี และจะค่อย ๆ ลดระดับ DHEAs ลงเมื่ออายุเพิ่มมากขึ้น และมีค่าต่ำสุดช่วงวัยชรา หรือ 60 ปีขึ้นไป ดังนั้นระดับความเข้มข้นของ DHEAs ที่มีการเปลี่ยนแปลงในแนวโน้มลดลงเมื่อร่างกายมีภาวะความชรามากขึ้น สามารถใช้ระดับความเข้มข้น DHEAs ในการบ่งชี้ความชราหรือ

เป็นดัชนีชี้วัดความชราได้ อีกทั้ง DHEAs ยังมีบทบาทสำคัญในการทำหน้าที่กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันและการสร้างเนื้อเยื่อต่าง ๆ ภายในร่างกายของมนุษย์ ซึ่งตรงข้ามกับบทบาทของ cortisol (Hornsby, 2002) ที่ทำหน้าที่ในการกดระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย และมีผลต่อกระบวนการสลายสารอาหาร (catabolism) (Urbanski et al., 2013) โดยระดับของ cortisol ในตัวอย่างชีวภาพ (เลือด) จะมีระดับค่อนข้างคงที่หรือเปลี่ยนแปลงเล็กน้อยเป็นวัฏจักรในรอบวัน (Ferrari et al., 2001) ซึ่งระดับคอร์ติซอลที่สูงในร่างกายสามารถชี้บ่งชี้ถึงสภาวะความเครียดภายใต้สภาพจิตใจ การสูญเสียกระบวนการรับรู้ การประมวผลความสามารถของความทรงจำระยะยาวที่ลดลง จากบทบาทหน้าที่ของ DHEAs ที่ตรงข้ามกับการทำงานของ cortisol จึงมีการนำ DHEAs มาใช้เพื่อลดผลกระทบจาก cortisol ต่อร่างกาย จากการศึกษาการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางชีวภาพ (biological transformations) ภายในร่างกาย พบว่าระดับของ DHEAs ลดลงเมื่ออายุเพิ่มมากขึ้น ในขณะที่ระดับของ

cortisol คงที่ จึงอาศัยอัตราส่วนระหว่าง cortisol: DHEAs เพื่อระบุถึงความชราที่เกิดขึ้นภายในร่างกาย และสภาพจิตใจในวัยชราได้ ดังนั้น ความชรา (aging) ของมนุษย์ที่สูง จะพบอัตราส่วนของ cortisol: DHEAs ที่สูงมากกว่าวัยเด็ก เนื่องจากในวัยชรา มีปริมาณของ DHEAs น้อย ในขณะที่ปริมาณ cortisol ยังคงค่อนข้างคงที่ อีกทั้งยังใช้ในการระบุถึงเพิ่มการสร้างหรือหลังสารประเภทฮอร์โมนในกลุ่มของ glucocorticoids จากต่อมหมวกไต ร่วมกับการสังเคราะห์หรือการหลั่งฮอร์โมน androgen ที่ลดลง (Yen and Laughlin, 1998) เมื่อทำการเปรียบเทียบอัตราส่วนระหว่าง cortisol: DHEAs พบว่าในกลุ่มของผู้ใหญ่จะมีอัตราส่วนที่สูงและผู้ที่มีการทางจิตจะมีสัดส่วนที่สูงมากขึ้นตรงข้ามกับในกลุ่มของวัยเด็ก ดังรูปที่ 8 อัตราส่วนระหว่าง cortisol: DHEAs ที่สูงสามารถใช้บ่งชี้ถึงภาวะความชราที่เกิดขึ้นจากการเสื่อมสภาพ การบาดเจ็บของเซลล์ ความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาทและสมอง รวมทั้งความเสี่ยงต่อการเกิดโรคและเสียชีวิตได้ (Ferrari et al., 2001)



รูปที่ 8 อัตราส่วนระหว่าง Cortisol : DHEAs ในกลุ่มตัวอย่างที่แตกต่างกัน (Ferrari et al., 2001)

## สรุป

การลดลงของระดับ DHEAs เมื่ออายุเพิ่มมากขึ้นสามารถใช้บ่งชี้ถึงความชราและภาวะเสื่อมถอยที่เกิดขึ้นในร่างกาย เพื่อประเมินความเสี่ยงของโรคได้โดยการอ้างอิงกับระดับ DHEAs ในประชากรสุขภาพดี ร่วมกับการใช้อัตราส่วนระหว่าง cortisol : DHEAs ในการประเมินความชราและสภาวะความเครียดที่เกิดขึ้น

ภายใต้จิตใจ ซึ่งค่าอัตราส่วนที่มีค่าสูงจะพบในกลุ่มผู้ที่มีอาการพร่องทางจิต หรือมีความชราเกิดขึ้นในร่างกายมากกว่ากลุ่มที่อัตราส่วนมีค่าต่ำกว่า และด้วยคุณสมบัติที่ดีในการเป็นฮอร์โมนด้านความชรา ทำให้ DHEAs ถูกนำมาประยุกต์ใช้เป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหารในวงการแพทย์เพื่อทดแทน DHEAs ที่ลดลงในร่างกาย อีกทั้งยังส่งเสริมให้ร่างกายมีการสร้างและหลั่งฮอร์โมนที่มี

บทบาทต่อการควบคุมเมแทบอลิซึมเพิ่มมากขึ้น ลดความเสี่ยงเป็นโรคลดลง เช่น เบาหวาน มะเร็ง ความดัน เป็นต้น เนื่องจากDHEAs สามารถฟื้นฟู ชะลอความแก่ชรา และเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานร่างกายให้ดีขึ้น ดังนั้น DHEAs จึงเป็นฮอร์โมนอีกหนึ่งชนิดที่สามารถนำมาใช้เป็นสารต้านความชรา และ/หรือถูกใช้ เป็นผลิตภัณฑ์เสริมในด้านการลดความเสี่ยงหรือรักษาโรคซึ่งเป็นที่นิยมกันอย่างแพร่หลาย

### เอกสารอ้างอิง

- Acacio, B. D., Stanczyk, F. Z., Mullin, P., Saadat, P., Jafarian, N., and Sokol, R. Z. (2004). Pharmacokinetics of dehydroepiandrosterone and its metabolites after long-term daily oral administration to healthy young men. *Fertility & Sterility* 81(3): 595-604.
- Allolio, B., and Arlt, W. (2002). DHEA treatment: myth or reality? *Trends in endocrinology and metabolism* 13(7): 288-294.
- Alan R. Gaby. (1996). Dehydroepiandrosterone: Biological Effects and Clinical Significance, *Alternative Medicine Review* 1(2): 60-69.
- Arlt, Wiebke. (2004). Dehydroepiandrosterone and ageing. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 18(3): 363-380.
- Barrett-Connor, E., and Goodman-Gruen, D. (1995). The epidemiology of DHEAS and cardiovascular disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 774: 259-270.
- Barrou, Z., Charru, P., & Lidy, C. (1997). Dehydroepiandrosterone (DHEA) and aging. *Archives of gerontology and geriatrics* 24(3): 233-241.
- Behringer, V., Hohmann, G., Stevens, J. M., Weltring, A., and Deschner, T. (2012). Adrenarche in bonobos (*Pan paniscus*): evidence from ontogenetic changes in urinary dehydroepiandrosterone-sulfate levels. *Journal of Endocrinology* 214(1): 55-65.
- Carlson, Linda E., Specia, Michael, Patel, Kamala D., and Goodey, Eileen. (2004). Mindfulness-based stress reduction in relation to quality of life, mood, symptoms of stress and levels of cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) and melatonin in breast and prostate cancer outpatients. *Psychoneuroendocrinology* 29(4): 448-474.
- Casson, P.R., Lindsay, M.S., Pisarska, M.D., Carson, S.A., and Buster, J.E. (2000). Dehydroepiandrosterone supplementation augments ovarian stimulation in poor responders: a case series. *Human Reproduction* 15(10): 2129-2132.
- Fava, M., Rosenbaum, J.F., MacLaughlin, R.A., Tesar, G.E., Pollack, M.H. and Cohen, L.S. (1989). Dehydroepiandrosterone-sulfate/cortisol ratio in panic disorder. *Psychiatry research* 28(3): 345-350.
- Feldman, H.A., Johannes, C.B., Araujo, Andre B., Mohr, Beth A., Longcope, Christopher, & McKinlay, John B. (2001). Low Dehydroepiandrosterone and Ischemic Heart Disease in Middle-aged Men: Prospective Results from the Massachusetts Male Aging Study. *American Journal of Epidemiology* 153(1): 79-89.
- Ferrari, E., Casarotti, D., Muzzoni, B., Albertelli, N., Cravello, L., Fioravanti, M. (2001). Age-related changes of the adrenal secretory pattern: possible role in pathological brain aging. *Brain Research Brain Research Review* 37(1-3): 294-300.
- Flynn, M.A., Weaver-Osterholtz, D., Sharpe-Timms, K.L., Allen, S., and Krause, G. (1999). Dehydroepiandrosterone replacement in aging humans.

- The Journal of clinical endocrinology and metabolism 84(5): 1527-1533.
- Gordon, G.B., Bush, D.E., and Weisman, H.F. (1988). Reduction of atherosclerosis by administration of dehydroepiandrosterone. A study in the hypercholesterolemic New Zealand white rabbit with aortic intimal injury. The Journal of clinical investigation 82(2): 712-720.
- Hauser, B., Deschner, T., and Boesch, C. (2008). Development of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of 23 endogenous steroids in small quantities of primate urine. Journal of Chromatography B. 862(1-2): 100-112.
- Hornsby, P.J. (1995). Biosynthesis of DHEAS by the human adrenal cortex and its age-related decline. Annals of the New York Academy of Sciences 774: 29-46.
- Hornsby, P.J. (2002). Aging of the human adrenal cortex. Ageing research reviews 1(2): 229-242.
- Kaaks, R., Rinaldi, S., Key, T.J., Berrino, F., Peeters, P.H., Biessy, C. (2005). Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition. Endocr Relat Cancer 12(4): 1071-1082.
- Kurzman, I.D., MacEwen, E.G., and Haffa, A.L. (1990). Reduction in body weight and cholesterol in spontaneously obese dogs by dehydroepiandrosterone. Int J Obes. 14(2): 95-104.
- Labrie, F., Luu-The, V., Labrie, C. and Simard, J. (2001). DHEA and Its Transformation into Androgens and Estrogens in Peripheral Target Tissues: Intracrinology. Frontiers in Neuroendocrinology 22(3): 185-212.
- Lane, M.A., Ingram, D.K., Ball, S.S., and Roth, G.S. (1997). Dehydroepiandrosterone sulfate: a biomarker of primate aging slowed by calorie restriction. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 82(7): 2093-2096.
- Mazat, L., Lafont, S., Berr, C., Debuire, B., Tessier, J.F., Dartigues, J.F. (2001). Prospective measurements of dehydroepiandrosterone sulfate in a cohort of elderly subjects: relationship to gender, subjective health, smoking habits, and 10-year mortality. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 98(14): 8145-8150.
- Nishizaki, Y., Kubo, A., Kuwahira, I., Tanino, R., Ogawa, T. and Ishii, N. (2011). A proposal research for new health check-up items focusing on the future super-aging society in Japan. Health Evaluation and Promotion 38(4): 537-546.
- Oelkers, W. (1996). Adrenal Insufficiency. New England Journal of Medicine 335(16): 1206-1212.
- Orentreich, N., Brind, J.L., Vogelmann, J.H., Andres, R. and Baldwin, H. (1992). Long-term longitudinal measurements of plasma dehydroepiandrosterone sulfate in normal men. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 75(4): 1002-1004.
- Orentreich, N., Brind, J.L., Rizer, R.L. and Vogelmann, J.H. (1984). Age Changes and Sex Differences in Serum Dehydroepiandrosterone Sulfate Concentrations throughout Adulthood. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 59(3): 551-555.
- Park, J., Cho, B., Kwon, H. and Lee, C. (2009). Developing a biological age assessment equation using principal component analysis and clinical biomarkers of aging in Korean

- men. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 49(1): 7-12.
- Remer, T., Pietrzik, K. and Manz, F. (1996). A moderate increase in daily protein intake causing an enhanced endogenous insulin secretion does not alter circulating levels or urinary excretion of dehydroepiandrosterone sulfate. *Metabolism* 45(12): 1483-1486.
- Sorwell, K.G. and Urbanski, H.F. (2010). Dehydroepiandrosterone and age-related cognitive decline. *The age* 32(1): 61-67.
- Sourla, A., Richard, V., Labrie, F., and Labrie, C. (2000). Exclusive androgenic effect of dehydroepiandrosterone in sebaceous glands of rat skin. *Journal of clinical and translational endocrinology* 166(2): 455-462.
- Urbanski, H.F., Mattison, J.A., Roth, G.S., and Ingram, D.K. (2013). Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) as an endocrine marker of aging in calorie restriction studies. *Experimental gerontology* 48(10): 1136-1139.
- Yen, S.S., and Laughlin, G.A. (1998). Aging and the adrenal cortex. *Experimental gerontology*, 33(7-8): 897-910.

