



УНИВЕРЗИТЕТ ОДБРАНЕ У БЕОГРАДУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ ВМА



др Немања М. Ненезић

**СЕРУМСКИ НИВО ДЕХИДРОЕПИАНДРОСТЕРОНА
(ДХЕА) И АЛЦХАЈМЕРОВА БОЛЕСТ: ПОВЕЗАНОСТ СА
ИСПОЉАВАЊЕМ И ТЕЖИНОМ КОГНИТИВНОГ
ОШТЕЋЕЊА**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Београд, 2026. године



UNIVERSITY OF DEFENCE IN BELGRADE
MEDICAL FACULTY OF THE
MILITARY MEDICAL ACADEMY



dr Nemanja M. Nenezić

SERUM DEHYDROEPIANDROSTERONE (DHEA) LEVELS
AND ALZHEIMER'S DISEASE: ASSOCIATION WITH THE
MANIFESTATION AND SEVERITY OF COGNITIVE
IMPAIRMENT

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2026

УНИВЕРЗИТЕТ ОДБРАНЕ У БЕОГРАДУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ ВОЈНОМЕДИЦИНСКЕ АКАДЕМИЈЕ

ОСНОВНИ ПОДАЦИ О ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

1. Евиденциони број:	
2. Аутор:	Немања М. Ненезић
3. Назив докторске дисертације:	СЕРУМСКИ НИВО ДЕХИДРОЕПИАНДРОСТЕРОНА (ДХЕА) И АЛЦХАЈМЕРОВА БОЛЕСТ: ПОВЕЗАНОСТ СА ИСПОЉАВАЊЕМ И ТЕЖИНОМ КОГНИТИВНОГ ОШТЕЋЕЊА
4. Језик (писмо):	Српски језик (ћирилица)
5. Опис:	Странице 93 Поглавља 7 Референце 260 Табеле 23 Слике 8 Прилози /
6. Научна област – ужа научна област:	Медицина – Неурологија, Фармакологија, Ендокринологија
7. Кључне речи:	Дехидроепиандростерон, дехидроепиандростерон-сулфат, Алцхајмерова болест, однос кортизол/ДНЕА-S
8. Ментор (чин, звање, име, презиме, назив и установа)	Проф. др Смиљана Костић, Медицински факултет ВМА
9. Одлука Сената о одобрењу теме:	Број одлуке 27-158 од 05.05.2023.год.
10. Датум одбране:	
11. Комисија за оцену и одбрану: (чин, звање, име, презиме, назив и установа)	Председник: _____ Члан: _____ Члан: _____ Члан: _____ Члан: _____

UNIVERSITY OF DEFENCE IN BELGRADE
MEDICAL FACULTY OF THE MILITARY
MEDICAL ACADEMY

GENERAL INFORMATION ON DOCTORAL THESIS

1. Registry Number:	
2. Author:	Nemanja M. Nenezić
3. Title:	SERUM DEHYDROEPIANDROSTERONE (DHEA) LEVELS AND ALZHEIMER'S DISEASE: ASSOCIATION WITH THE MANIFESTATION AND SEVERITY OF COGNITIVE IMPAIRMENT
4. Language (script):	Serbian (Cyrillic)
5. Description:	Pages 93 Chapters 7 References 260 Tables 23 Illustrations 8 Appendices /
6. Scientific field – subfield:	Medicine – Neurology, Pharmacology, Endocrinology
7. Keywords:	Dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, Alzheimer's disease, cortisol/DHEA-S ratio
8. Supervisor (Rank, Title, Name, Surname and Institution)	Professor Smiljana Kostić, PhD
9. Decision of the Senate for Thesis Approval:	Decision Number 27-158 of 05.05.2023
10. Date of Defence:	
11. Committee: (Rank, Title, Name, Surname and Institution)	Chairman: _____ Member: _____ Member: _____ Member: _____ Member: _____
12. Note:	

ИЗЈАВЕ ЗАХВАЛНОСТИ

САЖЕТАК

Увод: Физиолошка улога дехидроепиандростерона (DHEA) и његовог сулфатног естра (DHEA-S) и поред проучавања није детаљно и комплетно објашњена. Интересовање за DHEA је присутно због његовог јединственог обрасца активности, као и због великог спектра могућих ефеката овог хормона. Карактеристично за овај хормон је његово драматично опадање током процеса старења. DHEA се углавном добија синтезом у надбубрежним жлездама, али се синтетише *de novo* и у централном нервном систему (ЦНС), па спада у неуростероиде и његов дефицит се потенцијално доводи у везу са неуродегенеративним болестима. Циљ ове студије био је испитати повезаност нивоа серумског DHEA са испољавањем и тежином когнитивног оштећења у Алцхајмеровој болести (АБ) у односу на когнитивно очуване испитанике.

Материјали и методе: Спроведена је клиничка студија пресека са 70 оболелих од АБ и 57 когнитивно очуваних контролних испитаника, усклађених по старости, полу и образовању. Испитаници су подвргнути структурисаном интервјуу, когнитивном тестирању (MoCA, MMSE, CDR скала) и лабораторијским анализама (DHEA-S, кортизол, однос кортизол/DHEA-S, гликемија наше, инсулинемија наше, HOMA-IR, однос HOMA-IR/DHEA-S).

Резултати: Испитаници мушког пола са АБ су имали ниже вредности серумског DHEA-S у односу на недементне испитанике. Доказан је сигнификантно већи однос кортизол/DHEA-S у групи са АБ код оба пола. Забележен је значајно нижи серумски DHEA-S код испитаника из старосне групе 65–75 година са деменцијом у односу на контролну групу у оба пола. Уочено је да са порастом тежине когнитивног поремећаја долази до смањења серумског DHEA-S. Такође, регистрована је негативна повезаност нивоа DHEA-S и дужине трајања болести. Мултирегресионом анализом добијен модел на граници статистичке значајности којим би се варијабилност DHEA-S могла објаснити помоћу вредности кортизола.

Закључак: Снижен ниво серумског DHEA-S и повишен однос кортизол/DHEA-S повезани су са присуством и тежином когнитивног оштећења у АБ. Ови параметри могу представљати корисне биомаркере за рану дијагнозу, процену прогресије болести и потенцијалне циљеве будућих терапија.

Кључне речи: дехидроепиандростерон, дехидроепиандростерон-сулфат, Алцхајмерова болест, однос кортизол/DHEA-S.

ABSTRACT

Introduction: The physiological role of dehydroepiandrosterone (DHEA) and its sulfate ester (DHEA-S), despite extensive research, has not been fully or clearly explained. Interest in DHEA persists due to its unique activity pattern and the wide range of possible effects attributed to this hormone. A characteristic feature of this hormone is its dramatic decline during the aging process. DHEA is mainly synthesized in the adrenal glands, but it is also synthesized *de novo* in the central nervous system (CNS), classifying it as a neurosteroid; therefore, its deficiency is potentially associated with neurodegenerative diseases. The aim of this study was to examine the association between serum DHEA levels and the manifestation and severity of cognitive impairment in Alzheimer's disease (AD) in comparison with cognitively preserved subjects.

Materials and Methods: A cross-sectional clinical study was conducted including 70 patients with AD and 57 cognitively healthy control participants, matched for age, sex, and education. Participants underwent a structured interview, cognitive testing (MoCA, MMSE, CDR scale), and laboratory analyses (DHEA-S, cortisol, cortisol/DHEA-S ratio, fasting blood glucose, fasting insulin, HOMA-IR, HOMA-IR/DHEA-S ratio).

Results: Male participants with AD had lower serum DHEA-S levels compared to non-demented participants. A significantly higher cortisol/DHEA-S ratio was demonstrated in the AD group in both sexes. Significantly lower serum DHEA-S levels were recorded in participants aged 65–75 years with dementia compared to the control group in both sexes. It was observed that increasing severity of cognitive impairment was associated with a decrease in serum DHEA-S levels. In addition, a negative association between DHEA-S levels and disease duration was recorded. Multiregression analysis yielded a model at the threshold of statistical significance, suggesting that variability in DHEA-S levels could be explained by cortisol values.

Conclusion: Reduced serum DHEA-S levels and an increased cortisol/DHEA-S ratio are associated with the presence and severity of cognitive impairment in AD. These parameters may serve as useful biomarkers for early diagnosis, monitoring disease progression, and potential targets for future therapies.

Keywords: dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, Alzheimer's disease, cortisol/DHEA-S ratio.

САДРЖАЈ

1. УВОД	1
1.1 ДЕХИДРОЕПИАНДРОСТЕРОН И ДЕХИДРОЕПИАНДРОСТЕРОН-СУЛФАТ... 1	1
1.2 ХЕМИЈСКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ДЕХИДРОЕПИАНДРОСТЕРОНА..... 3	3
1.3 ФИЗИОЛОШКЕ И ФАРМАКОЛОШКЕ КОНЦЕНТРАЦИЈЕ ДНЕА ТОКОМ ЖИВОТА..... 3	3
1.4 БИОСИНТЕЗА И МЕТАБОЛИЗАМ ДНЕА	4
1.4.1 Стероидогени ензими	7
1.4.2 Стероид-инактивирајући ензими..... 7	7
1.5 ФАРМАКОКИНЕТИКА ДНЕА	8
1.6 ФАРМАКОДИНАМИКА ДНЕА И РЕЦЕПТОРИ ЗА ДНЕА	10
1.6.1 Пероксизом пролифератор активирани рецептор алфа (PPAR алфа)..... 11	11
1.6.2 Прегнани X рецептор (PXR)	11
1.6.3 Естрогени рецептор	11
1.6.4 Конститутивни андростанол рецептор (CAR) и активација зависног рецептора без лиганда..... 11	11
1.6.5 ДНЕА мембрански рецептори	11
1.6.6 Остали циљни гени који учествују у биолошким ефектима ДНЕА	12
1.7 ФАРМАКОЛОШКИ ЕФЕКТИ ДНЕА..... 13	13
1.7.1 ДНЕА и кардиоваскуларни систем	15
1.7.2 Дејство ДНЕА на тип 2 дијабетес мелитуса, инсулинску резистенцију, абдоминалну гојазност и метаболички синдром	16
1.7.3 Антиоксидантна улога ДНЕА и дејство на серумске липиде	16
1.7.4 Остали значајни ефекти ДНЕА	16
1.8 ТЕРАПИЈСКА ПРИМЕНА ДНЕА..... 17	17
1.8.1 Употреба ДНЕА	17
1.8.2 Дозирање ДНЕА..... 18	18
1.8.3 Нежељена дејства и потенцијална ограничења употребе ДНЕА	18
1.8.4 Контраиндикације за примену ДНЕА..... 18	18
1.8.5 Интеракције са другим лековима	18

1.9 НЕУРОСТЕРОИДНО ДЕЈСТВО ДНЕА	19
1.10 АЛЦХАЈМЕРОВА БОЛЕСТ	28
1.11 АЛЦХАЈМЕРОВА БОЛЕСТ И ДНЕА(S)	31
2. ХИПОТЕЗЕ И ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА	35
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ.....	36
3.1 ДИЗАЈН ИСТРАЖИВАЊА.....	36
3.2 ИСПИТИВАНА ПОПУЛАЦИЈА.....	36
3.3 КРИТЕРИЈУМИ ЗА ИСКЉУЧИВАЊЕ	36
3.4 КЛИНИЧКО ИСПИТИВАЊЕ.....	37
3.5 ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СУ МЕРЕНЕ У СТУДИЈИ.....	38
3.6 ТЕСТОВИ ЗА ПРОЦЕНУ КОГНИТИВНОГ СТАТУСА	38
3.7 СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА	41
4. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА.....	42
4.1 СОЦИОДЕМОГРАФСКЕ И КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА СА ДЕМЕНЦИЈОМ И КОНТРОЛНЕ ГРУПЕ	42
4.2 ВРЕДНОСТИ ДНЕА-S СКОРА ИСПИТАНИКА СА ДЕМЕНЦИЈОМ И КОНТРОЛНЕ ГРУПЕ У ОДНОСУ НА ПОЛ И ГОДИНЕ СТАРОСТИ	50
4.3 ВРЕДНОСТИ ДНЕА-S СКОРА ИСПИТАНИКА СА ДЕМЕНЦИЈОМ И КОНТРОЛНЕ ГРУПЕ У ОДНОСУ НА КАТЕГОРИЈЕ МоСА, MMSE и CDR СКОРОВЕ.....	53
4.4 ПОВЕЗАНОСТ ДНЕА-S СА ОСТАЛИМ КЛИНИЧКИМ КАРАКТЕРИСТИКАМА ОД ИНТЕРЕСА.....	56
4.5 ПРЕДИКЦИЈА ВРЕДНОСТИ ДНЕА-S УЗ ПОМОЋ ОСТАЛИХ ПРАЋЕНИХ ВАРИЈАБЛИ	59
5. ДИСКУСИЈА	61
5.1 ОГРАНИЧЕЊА СТУДИЈЕ	73
5.2 ИМПЛИКАЦИЈЕ И ПРАВЦИ БУДУЋИХ ИСТРАЖИВАЊА.....	74
6. ЗАКЉУЧЦИ.....	75
7. ЛИТЕРАТУРА	76

1. УВОД

Ендокрини систем има веома битну улогу у организму, а његова специфичност се огледа у томе да жлезде са унутрашњим лучењем секретују одређене супстанце, које се називају хормони, директно у крвоток (циркулацију), те на тај начин могу остварити дејство на једном органу или довести до системског одговора. Хормони излучени у циркулацију доспевају до свих ткива, чиме се остварује основни услов да они изазову дејство у организму, а то је да дођу до циљних рецептора за које се могу везати и последично изазвати одговарајући ефекат. Карактеристично је да се и минималне промене у синтези хормона, било да се ради о прекомерном лучењу или дефициту истог, могу испољити значајним симптомима и знацима болести (1).

У новије време се велика пажња поклања хормонима дехидроепиандростерону (DHEA) и његовом сулфатном естру дехидроепиандростерон-сулфату (DHEA-S). DHEA, који се у највећој мери синтетише у надбубрежним жлездама људи, преузима се углавном од стране ткива мозга, јетре, бубрега и гонада, али у мањој мери и од стране других ткива и органа, где се метаболише до тестостерона, естрогена и других биолошки активних стероида (2). О значају DHEA сведочи и додела Нобелове награде 1939. године Адолфу Фредерику Јохану Бутенандту и Леополду Ружички за разјашњење молекулске тежине и хемијске структуре главних оксидативних метаболита DHEA (2). Иначе, DHEA је прво изолован из урина 1934. године од стране Бутенандта и Даненбаума, а након тога су га Мижеон и Плејџер 1954. године изоловали из хумане плазме. Касније је Бољије показао да је сулфатна форма, DHEA-S, најчешћи конјугат DHEA у плазми (3, 4). Пошто је примећено да ниво циркулишућег DHEA-S опада са старењем, вршени су експерименти на животињама како би се утврдило како DHEA може да заштити и помогне у неким стањима и болестима, као што су болест коронарних артерија, дијабетес, гојазност, метаболички синдром, малигнитети, старење, имуне функције, запаљенска болест црева, коштана густина, депресија, инсуфицијенција надбубрежне жлезде, смањена сексуална функција – либидо, AIDS–HIV, хронична опструктивна болест плућа и синдром хроничног умора. Иако механизми помоћу којих DHEA побољшава ова стања на животињским моделима још увек нису прецизно дефинисани, још мање се зна о његовој улози у људским болестима (2).

Посебан значај заслужује чињеница да је доказано неуростероидно дејство DHEA и његова *de novo* синтеза у централном нервном систему (ЦНС). Иако се DHEA најчешће описује као слаб андроген, његови ефекти у мозгу указују на могућу повезаност са неуродегенеративним болестима, у првом реду протективно дејство у погледу развоја и прогресије Алцхајмерове болести (АБ) (4).

1.1 ДЕХИДРОЕПИАНДРОСТЕРОН И ДЕХИДРОЕПИАНДРОСТЕРОН-СУЛФАТ

DHEA је хормон који је у многим сегментима свог дејства још увек неиспитан. Исти представља стероидни хормон, који је продукт надбубрежне жлезде и то *zone reticularis* у кори надбубрежних жлезди. Већ смо споменули да су последњих година у разним студијама пронађена и друга места синтезе DHEA, у првом реду ЦНС, па се овај хормон због тога назива и неуростероидом (5, 6). Када говоримо о DHEA у контексту његове неуростероидне функције, Самарџић и сарадници су спровели студију на анималном моделу, где су закључили да примена DHEA може имати терапијски ефекат у третирању депресије и пратећих когнитивних поремећаја, уз нагласак да је веома

битно адекватно дозирање, с обзиром да се показало да изостаје ефекат како код прениских, тако и код превисоких доза DHEA (7).

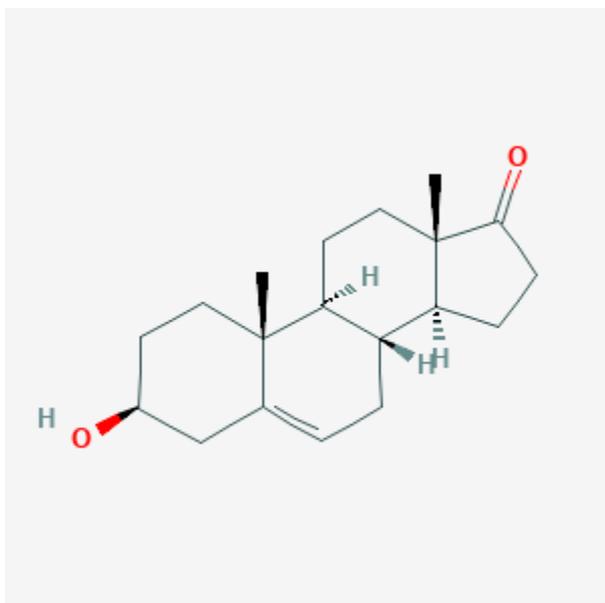
DHEA и његов сулфатни естар DHEA-S су присутни у плазми у високим концентрацијама. Међутим, њихова улога у нормалној људској физиологији, осим као прекурсора за полне хормоне, остаје недовољно дефинисана. Последњих година DHEA се придаје пажња због могућих мултиплих ефеката које има на организам у целини. Студије на моделима глодара показале су да ови хормони благотворно утичу на најразличитија стања, попут инсулинске резистенције и дијабетеса, гојазности, имунолошке функције, атеросклерозе и многих поремећаја повезаних са нормалним старењем. Међутим, треба напоменути да глодари нису најбољи модел за проучавање деловања ових хормона, јер имају врло мало ендогеног DHEA, па према томе, дозе дате овим животињама обично су супрафармаколошке. Рађене су студије и на хуманој популацији да би се утврдили потенцијални корисни ефекти надокнаде DHEA код особа са ниским нивоом DHEA. Интересантно је да су добијени резултати опречни. Студије на људима указују на потенцијалну улогу супституције DHEA код старијих особа и људи који су подвргнути адrenaлектимији или постоји адrenalна инсуфицијенција друге етиологије. Међутим, пре него што се препоручи супституција DHEA, дугорочне студије које процењују корисност и ризик од примене морају бити урађене (8).

Неки аутори не сматрају DHEA хормоном, већ веома важним прохормоном који се код људи и других примата излучује у великим количинама, што не важи и за ниже врсте. Примера ради, DHEA се излучује у већим количинама од кортизола и присутан је у крви у високим концентрацијама одмах иза холестерола. Сви ензими потребни за трансформацију DHEA у андрогене и/или естрогене се налазе у ћелијама великог броја периферних циљних ткива чиме се омогућава да сва андроген- и естроген-сензитивна ткива локално стварају и контролишу интрацелуларни ниво полних хормона у складу са локалним потребама. Ова нова област ендокринологије названа је интракринологија и веома је битан аспект у фармакокинезици DHEA. Код жена, после менопаузе, сви естрогени и готово сви андрогени се стварају на овај начин, локално у периферним ткивима из DHEA, који тако индиректно испољава ефекте, између осталог, и на формирање костију, адипозитет, мускулатуру, инсулин и метаболизам глукозе, кожу, либидо и, уопштено, на нормално функционсање организма (9).

Недавни подаци показују да су нивои DHEA у јакој корелацији са дуговечношћу здравих нехуманих примата (10). Данас се овај хормон означава фразама као што су „мајка свих хормона“, „суперхормон“ и „извор младости“, што је довело овај хормон и у фокус интересовања лаика, а не само медицинских стручњака. Исти је познат и под именом прастерон (8). О томе колики би значај могао да има DHEA говори и недавно објављена мета-анализа у којој је показано да је ризик за морталитет од свих узрока смрти удружен са ниским нивоом DHEA-S код мушкараца значајно већи, али не и код жена. Такође, у истој мета-анализи се наводи да је низак ниво циркулишућег DHEA-S повезан са повећаним ризиком од морталитета од свих узрока код старије популације (11).

1.2 ХЕМИЈСКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ДЕХИДРОЕПИАНДРОСТЕРОНА

Молекуларна формула DHEA је: $C_{19}H_{28}O_2$, што је приказано на слици 1 (12). IUPAC назив за DHEA је *3S,8R,9S,10R,13S,14S*-3-hydroxy-10,13-dimethyl-1,2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16-dodecahydrocyclopenta[*a*]phenanthren-17-one (12). Синоними за ову супстанцу су и *5-Androsteronn-3-beta-hidroksi-17-1*; *5-Androsteron-3-ol-17-one*; *5-Androstenon-3-beta-hidroksi-17-one*; *5-Androstenon-3-ol-17-one*; *Androstenolon*; *Dehidroepiandrosteron*; *Dehidroisoandrosterone*; *DHEA*; *Prasteron*; *Prasteron, 3-alpha-Izomer*; *Prasteron, 3-alpha-isomer*. Ово је супстанца молекулске масе 288,4 g/mol. Има биолошки полу-живот од 12 часова. Акутна орална токсичност изражена преко средње леталне дозе (LD50) је >10000 mg/kg код пацова. Најнижа токсична доза код човека након *per os* примене је 10 mg/kg/2W интермитентно (13).



Слика 1. Хемијска структура DHEA

1.3 ФИЗИОЛОШКЕ И ФАРМАКОЛОШКЕ КОНЦЕНТРАЦИЈЕ DHEA ТОКОМ ЖИВОТА

Људи су, заједно са осталим приматима, јединствени по томе што имају надбубрежне жлезде које секретују велике количине DHEA, а посебно DHEA-S, који се претварају у моћне андрогене и/или естрогене у периферним ткивима. Заправо, нивои DHEA-S у плазми код одраслих мушкараца и жена су 100–500 пута већи од нивоа тестостерона и од 1000–10000 пута већи од нивоа естрадиола, обезбеђујући тако велики резервоар супстрата за конверзију у андрогене и/или естрогене у периферном интракрином ткиву која природно поседују ензимску активност неопходну за трансформацију DHEA у активне полне стероиде (9).

Код жена се синтеза DHEA и DHEA-S одвија готово искључиво у кори надбубрежне жлезде, док код мушкараца тестиси излучују око 5% DHEA-S и 10–25% DHEA. Такође, синтетиче се *de novo* и у ЦНС-у. Код младих одраслих особа надбубрежна кора лучи приближно 4 mg DHEA и 25 mg DHEA-S дневно. Током гестације, велике количине DHEA и DHEA-S излучују феталне надбубрежне жлезде. При рођењу, производња опада на занемарљиве количине код оба пола и то остаје до старости од пет до седам

година. На почетку адринархе, надбубрежне жлезде постепено повећавају производњу DHEA и DHEA-S, која се убрзава кроз пубертет. Производња ових хормона је максимална у доби између 20 и 30 година, а затим почиње пад од око 2% годишње, остављајући преосталих 10–20% од максималне производње до осме или девете деценије живота (14). Код људи, однос мозак–плазма за DHEA и DHEA-S су 4–6,5 и 8,5, што указује на неуроендокрину улогу ових хормона (15).

У свом сулфатном облику DHEA је најзаступљенији циркулишући стерол код људи, а потом следи адион. Током феталног развоја, ниво DHEA-S у плазми износи око 100–200 $\mu\text{g/dL}$ (3–7 μM), али брзо пада након рођења и остаје низак до адринархе. Ниво DHEA у крви тада расте и достиже врхунац од око 300 $\mu\text{g/dL}$ (10 μM) током треће деценије постнаталног живота, праћен падом зависним од старости (16, 17). Поред тога, постоје јасне разлике између полова у циркулацијским нивоима DHEA-S, с вишим нивоима код мушкараца него код жена (14), уз највише нивое у доби од 25–30 година, приближно 10 μM (300 $\mu\text{g/dL}$) за мушкарце и 5 μM за жене, док су концентрације DHEA у плазми око 250–500 пута мање у оба пола и крећу се у распону од 1 до 4 ng/mL (0,003–0,015 μM) (16, 17). У литератури се помињу референтне вредности за серумски DHEA и код мушкараца и код жена у распону од 1,33–7,78 ng/mL између 18. и 40. године и између 0,63–4,7 ng/mL након 40. године (6).

У радовима неких аутора се сугерише да смањење активности 17,20-лиазе може бити одговорно за драматично смањење продукције DHEA и DHEA-S са старењем (18, 19). Без обзира на то, драстичне промене у излучивању DHEA нису примећене за остале стероидне хормоне, што упућује да би механизми који регулишу стварање DHEA могли бити својствени само продукцији овог хормона (20). Супротно томе, ниво холестерола у серуму повећава се са годинама, док остали стероидни хормони, попут кортизола, опадају са старењем, али знатно спорије од DHEA. Чини се да је пад нивоа DHEA и DHEA-S обрнуто повезан са порастом холестерола и патолофизиолошким ефектима старења (21).

Овде треба споменути још једну полну специфичност. Наиме, код жена, улога надбубрежних прекурсора DHEA-S, DHEA и 4-диона у периферном стварању естрогена је чак важнија од улоге код мушкараца са андрогенима. У ствари, код мушкараца, излучивање андрогена од стране тестиса се наставља на високом нивоу током живота, док код жене, излучивање естрогена од стране јајника у потпуности престаје у менопаузи, остављајући надбубрежне жлезде као једини извор полних стероида. Према најбољим проценама интракрино стварање естрогена у периферним ткивима жена чини 75% свих синтетисаних естрогена пре менопаузе и близу 100% након менопаузе (22, 23).

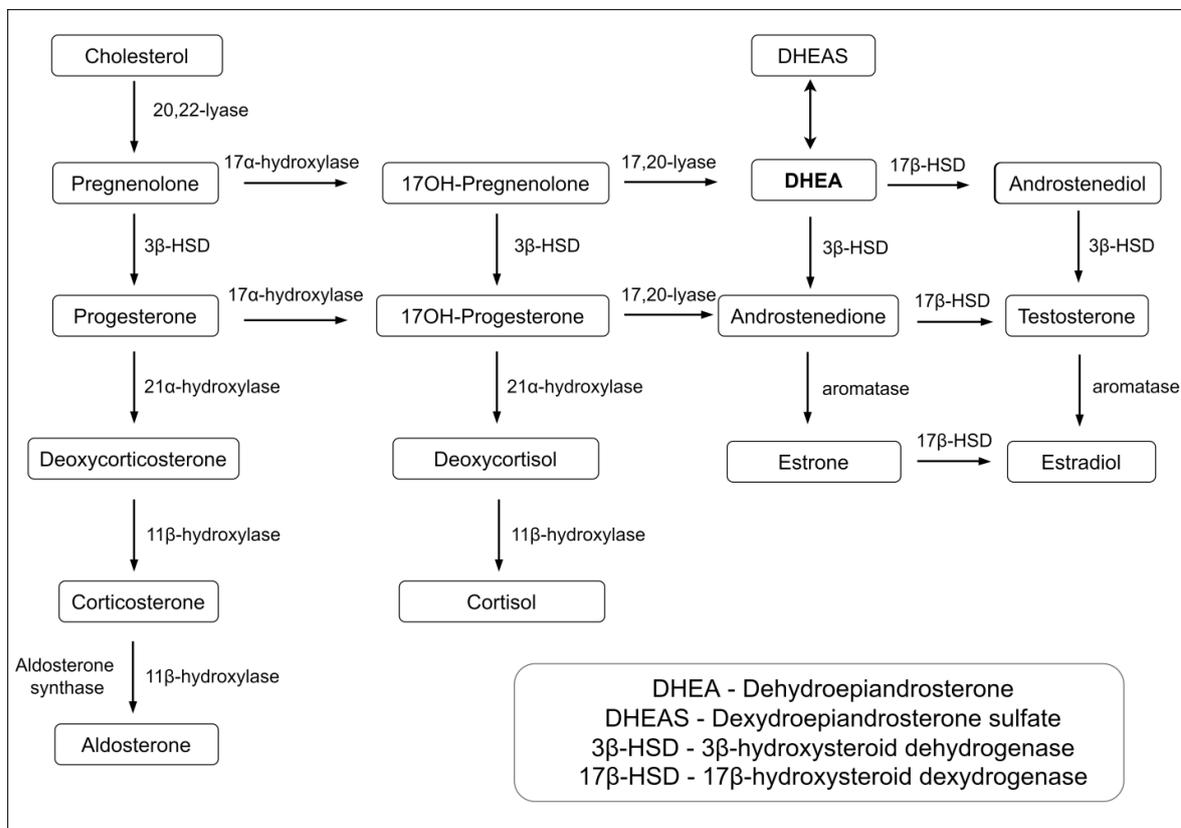
У контексту утицаја расе на DHEA пронађено је да Афро-Американке имају значајно ниже нивое DHEA-S са повећањем старосне доби у односу на жене беле расе (24).

1.4 БИОСИНТЕЗА И МЕТАБОЛИЗАМ DHEA

Надбубрежни кортекс свакодневно синтетише из холестерола два главна C19 стероида, DHEA и DHEA-S, излучујући тако 75–90% укупног хормона, а остатак углавном производе тестиси и у мањој мери јајници (20, 25). Као и код свих C19 стероида, и ови хормони настају дејством CYP11A1 ензима на унутрашњој мембрани високо активних митохондрија пронађених у кори надбубрежне жлезде (26).

Примати производе DHEA делта5-стероидогеним путем у коме се одржава двострука веза на положају C-5 и C-6 током метаболизма (Слика 2). У овом процесу синтезе, цепање бочног ланца ензимом P450 (изоформа CYP11A1) претвара холестерол у прегненолон. Прегненолон се затим хидроксилира на положају C-17, након чега следи цепање бочног ланца са два угљеника од стране CYP17 да би се формирао DHEA. Мало или нимало DHEA се производи у надбубрежној жлезди неприматних врста, као што су мишеви и пацови. Уместо тога, друге врсте производе полне стероиде делта4-стероидогеним путем у коме се холестерол конвертује у прегненолон преко P450_{scc}. Прегненолон се затим претвара у прогестерон помоћу 3бета-хидроксистероид дехидрогеназе (3бета-HSD), који преузимају периферна стероидогена ткива и претварају у 5-андростен-3,17-дион (ADIONE) помоћу CYP17 (25). Иако је DHEA примарни стерол произведен овим биосинтетским путевима, он се у великој мери налази у циркулацији у сулфатном облику као DHEA 3бета-сулфат (DHEA-S), који се може претворити у DHEA дејством DHEA-сулфотрансферазе и хидроксистероидних сулфатаза. Иако је DHEA-S хидрофилни облик који циркулише у крви, DHEA је главни облик који се користи у синтези стероидних хормона. Због тога, разлике у ткивно-специфичној експресији DHEA сулфотрансферазе и стероидне сулфатазе одређују равнотежу између складиштења и даљег метаболизма DHEA (27).

DHEA и DHEA-S се претварају у андростендион, а затим даље у моћне андрогене и естрогене у јетри и другим циљним органима. Ове трансформације зависе од ткивне активности стероидогених и метаболишућих ензима као што су 3бета-хидроксистероид дехидрогеназа – A5-A4-изомераза, 17бета-хидроксистероид дехидрогеназа, 5алфа-редуктаза и ароматаза (28).



Слика 2. Биосинтеза DHEA – преузето из рада аутора (18)

Треба имати на уму да DHEA, тестостерон и естрогени настају из прекурсора 17-хидроксипрегненолона дејством 17 α -хидроксипрогестерон алдолазе, реакције коју катализује ензим CYP17. Неки аутори су претпоставили да је пад нивоа DHEA са старошћу повезан са падом активности овог ензима (29). Ова теорија тек треба да буде потврђена.

Ови хормони се у циркулацији везују за протеине плазме, при чему постоји различит афинитет истих за одређене протеине. И DHEA и DHEA-S везују се за албумине у плазми, али је DHEA-S ипак чвршће везан. За разлику од DHEA, DHEA-S није везан за глобулин који везује полне хормоне (*sex hormone binding globulin – SHBG*), већ је слободан у циркулацији. Поред тога, DHEA се брзо уклања из циркулације, имајући полуживот од 1–3 сата (8), док се DHEA-S уклања много спорије и има полуживот од 10–20 сати, па тако његови нивои не варирају значајно у плазми (30). Сматра се да је брзина клиренса DHEA из крви око 2000 L/дан, док је клиренс DHEA-S око 13 L/дан (31, 32). На клиренс DHEA и његовог сулфата утичу већ поменуте карактеристике везивања за протеине плазме, у првом реду албумине. DHEA и DHEA-S су међусобно повезани облици истог стероида који се конвертују један у други дејством ензима стероидне сулфатазе и сулфотрансферазе. Степен њихове интерконверзије зависи од пола, старости и ензимске активности, при чему DHEA-S представља стабилнију форму и циркулишући резервоар из ког се добија слободни DHEA (8, 32).

У студији где је упоређивана је ноћна динамика секреције DHEA код здравих мушкараца и жена старијих од 65 година добијени резултати су указали да су код жена јутарње концентрације DHEA-S биле ниже, а ноћна DHEA пулсна брзина продукције била већа, а полуживот краћи. Ноћне концентрације DHEA и укупна стопа продукције и нису се значајно разликовале по полу. Код мушкараца је примена тестостерона значајно смањила ноћну интегрисану DHEA, али не и јутарњу концентрацију DHEA-S. Излучивање надбубрежног DHEA следи дневни ритам сличан оном код кортизола, под стимулативним дејством кортикотропин ослобађајућег хормона (CRH) и адреналног хормона (ACTH). За разлику од пада адреналних андрогена повезаног са старењем, базална и ACTH-стимулисана концентрација кортизола се мења минимално са старењем, што сугерише ACTH-независно, старосно повезано смањење секреције адреналних андрогена. Сматра се да је опадање DHEA и DHEA-S повезано са старењем резултат селективног пада масе *zone reticularis (ZR)* надбубрежне жлезде, смањене експресије ZR и активности 17 α -хидроксилазе и 17,20-лиазе (CYP17) и атенуиране реактивности ћелија ZR на ACTH (33).

Једна интересантна студија анализирао је DHEA/DHEA-S интерконверзију код здравих младих и старих мушкараца и то на три тачке: базално, након оралне примене 100 mg DHEA у 09:00h и након интравенске примене 25 mg DHEA-S у 09:00h. Орални DHEA и парентерални DHEA-S облици резултовали су сличним дугорочним повећањима серумског DHEA-S. Орални DHEA је, такође, довео и до значајног пораста серумског DHEA. Међутим, изненађујуће, DHEA-S апликован интравенски није дао значајан пораст DHEA. Анализа даље конверзије открила је сличан образац са значајним повећањем андростендиона након оралног DHEA, али не и након интравенског примењеног DHEA-S (34).

Ел Кихел у свом чланку наводи да се DHEA може претворити у више оксигенизованих метаболита у мозгу и периферним ткивима и у складу с тим спомиње панел оксигенизованих DHEA метаболита (7, 16 и 17-хидроксилираних деривата),

укључујући бројне деривате 5 α -андростана, као што су метаболити епиандростерона (ЕпиА) и наводи важан аспект оксидативног метаболизма DHEA у јетри, цревима и мозгу, као и биолошке ефекте оксигенизованих метаболита DHEA са посебним фокусом на карциноме, упалне и имунолошке процесе, остеопорозу, термогенезу, адипогенезу, кардиоваскуларни систем, мозак и рецепторе естрогена и андрогена (35). У другој студији која је процењивала повезаност између редовне умерене физичке активности и нивоа ендогеног DHEA-S резултати указују да је код старијих мушкараца редовна умерена физичка активност повезана са вишим нивоом DHEA-S (36).

1.4.1 Стероидогени ензими

Упркос есенцијалној улози у биосинтези свих класа стероидних хормона, структура хумане 3 β -хидроксистероид дехидрогеназа/delta5-delta4-изомераза фамилије гена, откривени су тек 1989. године. Мембрански ензим 3 β -хидроксистероид дехидрогеназа (3 β -HSD) катализује есенцијални корак у трансформацији свих 5 α -прегнен-3 β -ол и 5 α -андростен-3 β -ол стероида у одговарајуће delta4-3-кето-стероиде, као што је прогестерон, као и прекурсори свих андрогена, естрогена, глукокортикоида и минералокортикоида (9).

Хумане 17 β -хидроксистероид дехидрогеназе (17 β -HSD-e) су група ензима која је одговорна за стварање и инактивацију свих активних андрогена и естрогена. Изоловано је више типова 17 β -HSD, где шест типова катализује редукциону реакцију (типови 1, 3, 5, 7, 12 и 13), а четири катализују оксидациону реакцију (типови 2, 4, 6 и 8). Посебно треба обратити пажњу на тип 5 17 β -HSD, ензим који игра важну улогу у периферном стварању андрогена и код мушкараца и код жена (9).

1.4.2 Стероид-инактивирајући ензими

Постоје јаки докази да је дихидротестостерон (DHT) створен у периферним ткивима есенцијално метаболизован локално пре његове појаве у циркулацији. Катаболити DHT фазе I укључују андростендион, андростерон (ADT), епиандростерон, 3 α -диол и андростан-3 β , 17 β -диол, који настају дејством серије изоформи 3 α -диол- β -HSD и 17 β -HSD (28). Након тога, глукуронидација метаболита фазе I од стране ензима UDP-глукуроносилтрансфераза (UGT) у андроген-сензитивном ткиву треба узети у обзир као крај андрогеног пута. У циркулацији су идентификована два главна DHT метаболита фазе II, названи ADT-глукуронид (ADT-G) и 3 α -диол-глукуронид (3 α -диол-G), као и мале количине DHT-глукуронида (DHT-G) и 3 β -диол-глукуронида (3 β -диол-G) (9).

У присуству микрозомна јетре пацова, доказано је да су 7 α -хидрокси- и 16 α -хидрокси-DHEA главни оксидативни метаболити и да је афинитет DHEA (EC₅₀) за цитохроме P450 отприлике 5 μ M. У људским микрозомалним фракцијама идентификовани су 7 α - и 7 β - и 16 α -хидрокси-DHEA, а при дужој инкубацији и 7-оксо-DHEA. Занимљиво је да DHEA-S није био директни супстрат за P450 и очигледно се мора хидролизовати у DHEA пре оксидативног метаболизма. Закључено је да се DHEA у великој мери метаболизује у јетри кроз реакције зависне од HSD и P450 (37).

1.5 ФАРМАКОКИНЕТИКА DHEA

Упркос бројним истраживањима која указују на вишеструке позитивне ефекте DHEA/DHEA-S као терапијског агенса, нема много студија које се баве фармакокинетиком DHEA. Студије на људима су показале различите интракрине обрасце код мушкараца и жена након примене DHEA, у смислу да овај хормон углавном повећава серумске андрогене код жена и естрогене код мушкараца. Ипак, скоро је немогуће прецизно мерити завршне хормонске производе након примене DHEA. Један од разлога је чињеница да ниво хормона на периферији не одговара увек ткивном нивоу хормона произведеног интракриним путем. Други разлог би се огледао у томе да други продукти стероидног метаболизма настали из DHEA који могу, такође, имати андрогене и естрогене карактеристике нису урачунати када су мерени периферни стероиди (6).

У студији где је давањем DHEA поново успостављен ниво хормона у оквиру референтних вредности за младу одраслу популацију, добијена су четири важна резултата: 1) DHEA у крви је имао привидни терминални полуживот дужи од 20 h, исти ред величине као и DHEA-S у крви, резултат који се може објаснити повратном хидролизом велике количине DHEA-S формиране након оралне примене DHEA; 2) метаболичка конверзија DHEA-S у DHEA била је значајно већа код жена него код мушкараца; 3) није примећено нагомилавање стероида; 4) није забележена забрињавајућа трансформација у андрогене и естрогене. Ови резултати сугеришу да је свакодневно орално давање DHEA (25/50 mg) безбедно код старијих особа. Дневна орална доза од 50 mg примењена је у једној једногодишњој, двоструко-слерој, плацебо-контролисаном студији код испитаника старих од 60 до 80 година (*DHEAge*). Након примене DHEA, код оба пола је дошло до брзог и дозно пропорционалног повећања нивоа DHEA-S. Код мушкараца, примена DHEA од 25 или 50 mg вратила је ниво у нормални опсег за младе одрасле особе. Код жена, примена 50 mg DHEA изазвала је највише нивое изнад нормалних нивоа уочених код младих одраслих 8. дана од почетка примене (38).

У наведеној студији време полуживота DHEA-S било је око 24 сата, дуже од оног које је одређено након и.в. апликације радиоактивно обележеног DHEA-S младим одраслим особама. Педесет милиграма DHEA је висока дневна доза у поређењу са физиолошком секрецијом надбубрежне жлезде која се региструје код младих одраслих (~25 mg дневно). Након оралног уноса, DHEA се углавном сулфатира у јетри. Већина DHEA-S се везује за албумин у плазми, није описан специфичан транспортни протеин високог афинитета. Да ли је укључена ентерохепатична циркулација у овај процес за сада није познато. Ниво DHEA такође је показао значајан пораст током ове примене. Код оба пола, достигнути нивои били су нешто изнад нормалних вредности примећених код младих одраслих. Најупечатљивији резултат ове студије је био да је време полуелиминације DHEA много дуже него што се очекивало и код мушкараца и код жена и било је слично DHEA-S. Време полуелиминације углавном одражава метаболичку повратну конверзију DHEA-S у DHEA (38). У литератури је показано да је DHEA време полуелиминације око 30 минута, а средња стопа клиренса (MCR) око 2000 L/h. Последњег дана примене DHEA, без обзира на дозу, вредности DHEA-S AUC_{0-24h} биле су веће код мушкараца него код жена. Након било које дневне дозе примењеног DHEA, нивои DHEA у крви су били перзистентно виши код жена него код мушкараца (иако су нивои DHEA-S остали већи код мушкараца него код жена). Вредности DHEA

AUC_{0–24h} код жена биле су приближно двоструко веће у поређењу са мушкарцима (39).

У једноструко-слепој плацебо-контролисаног студији на здравим испитаницима оба пола старије животне доби испитивана је фармакокинетика DHEA након давања једноструке и мултипле дозе од 200 mg DHEA. Закључено је да се фармакокинетика DHEA разликује у односу на пол. Наиме, при давању плацеба ендогена концентрација DHEA је била слична у оба пола, али су концентрације DHEA-S код жена биле 25% вредности измерених код мушкараца. Концентрације DHEA и DHEA-S постигнуте након прве дозе DHEA су биле сличне онима након 15. дозе у оба пола. Иако су ендогене концентрације упоредиве, примена DHEA је резултирала већим DHEA C_{max} и AUC вредностима код жена у свим данима студије, што би се могло објаснити разликама у телесној тежини. DHEA C_{max} се појавио раније код жена. Такође, постигнуте концентрације DHEA-S су биле еквивалентне код жена и мушкараца, упркос чињеници да су жене имале ендогени DHEA-S 25% вредности од оних код мушкараца. Тако је дошло до повећања концентрације DHEA-S за 21 пут код жена и за 5 пута код мушкараца. Током примене DHEA у трајању од 15 дана, средње време полуелиминације DHEA код жена је смањено са 11,7 на 6,9 сати, док код мушкараца није било уочљивог тренда и вредности су биле око 8 сати (40). Овај закључак је у складу са већином осталих студија када говоримо о ендогеном нивоу DHEA везано за пол (41, 42).

У циљу одређивања фармакокинетичких параметара апсорпције и метаболизма трансдермално примењеног DHEA, у једној студији испитаници су примали 50 mg/дан DHEA у виду гела који се наносио на кожу абдомена 5 узастопних дана. Нађено је да се DHEA добро апсорбује и брзо метаболише у DHEA-S, андростендион и након тога тестостерон и естрадиол. Нивои DHEA који су се значајно повећали након првих доза постепено су опадали већ током примене, а овај пад се наставио чак и након што је апликација прекинута, достижући нивое значајно ниже од почетних пре апликоване терапије. Ниво DHEA у серуму испитаника је порастао просечно за 53% након 5 дана третмана, али чак и виши ниво (77% повећање) је постигнут већ након 3 дозе. То значи да перкутано примењен DHEA улази брзо у циркулацију и брзо се метаболише. Са друге стране, нивои метаболита DHEA (са изузетком DHEA-S) су порасли током апликације и достигли значајно више вредности од базалних унутар 5 недеља (43). Избегавање ефекта првог проласка кроз јетру применом DHEA која није орална такође доводи до избегавања активности хепатичке ароматазе и 5 α -редуктазе, што објашњава мању конверзију у естрогене код мушкараца, као и смањену конверзију у андрогене код жена након перкутане примене DHEA (44).

Да би се дефинисала погодна доза за супституцију DHEA код старијих мушкараца, проучавана је фармакокинетика и биотрансформација орално примењеног DHEA код здравих мушких добровољаца старије животне доби са серумским концентрацијама DHEA-S на доњој граници нормалног распона за серумски DHEA-S код мушкараца старости од 15 до 39 година. Дневно узорковање крви је извршено 3 пута, давање препарата вршено је у једној дози, рандомизовано, унакрсним дизајном (орално давање плацеба, 50 mg DHEA или 100 mg DHEA). Унос 50 mg DHEA довео је до повећања серумског DHEA-S на средњи ниво младих одраслих мушкараца, док је 100 mg DHEA индуковало супрафизиолошке концентрације. Након оралне примене DHEA, серумске концентрације DHEA значајно су порасле у зависности од дозе, а максималне концентрације (C_{max}) измерене су између 60–480 min. Такође, серумски DHEA-S се брзо

повећавао, достижући максимум између 120–480 min. Након што су достигли Стах, и DHEA и DHEA-S су се само полако смањивали на нивое који су и даље изнад почетне вредности у 12 h, при чему је DHEA у серуму брже опадао. Упоредивши AUC_{0–12}, примена 50 mg DHEA довела је до повећања за 234% почетног серумског DHEA и 343% почетног серумског DHEA-S, док је 100 mg изазвало пораст од 323% и 494%. Серумски тестостерон и дихидротестостерон остали су непромењени након примене DHEA, али је примећен оштар и дозно-завистан пораст концентрације серумског андростендиона, као и главног метаболита дихидротестостерона–ADG, што може указивати на појачану конверзију DHEA у андрогене унутар периферних циљних ћелија, које није рефлектовано од стране циркулишуће концентрације андрогена. Такође, 17β-естрадиол и естрон значајно су се повећали у зависности од дозе до концентрације која је још увек у горњој граници нормале за мушкарце. Праћењем кортизолемије за време 3 студијска дана, концентрације серумског кортизола су показале типичне диурналне варијације, што није промењено применом DHEA. Закључно, чини се да је 50 mg DHEA погодна супституциона доза код старијих мушкараца (44).

Методe детекције пљувачке за одређивање нивоа DHEA или DHEA-S су актуелне с обзиром на једноставну и неинвазивну природу поступака сакупљања у поређењу са поступцима венепункције, посебно у старијој популацији. С друге стране, показало се да саливарна детекција DHEA-S има ограничене корисне индикације за мерење нивоа DHEA због ниских концентрација доступних у пљувачки, на које лако може утицати контаминација у траговима (24).

1.6 ФАРМАКОДИНАМИКА DHEA И РЕЦЕПТОРИ ЗА DHEA

Механизми помоћу којих DHEA и DHEA-S остварују своје физиолошке ефекте могу бити директна дејства на рецепторе плазма мембране, укључујући DHEA-специфичан G-протеин-везујући рецептор у ендотелним ћелијама; различити неурорецептори, нпр. за гама аминок-бутерну киселину типа А (GABA_A), N-метил-D-аспартат (НМДА) и sigma-1 рецепторе (S1R); везивањем за стероидне рецепторе: андрогени и естрогени рецептори (AR, ERα или ERβ); или њиховим метаболизмом до јачих полних стероидних хормона, нпр. тестостерона, дихидротестостерона и естрадиола, који се везују већим афинитетом за AR и ER. DHEA инхибира волтажно зависне калцијумске канале T-типа. Такође, показано је да DHEA активира G-протеин-везан естроген рецептор 1 (GPER1) у ћелијама HepG2 који стимулише транскрипцију miR-21 (45, 46).

DHEA се синтетише и у мозгу и неколико студија је показало да је овај стероид модулатор синаптичког преноса. Проучаван је утицај DHEA и DHEA-S на глутамат и GABA неуротрансмисију, али су забележени и неки утицаји на друге неуротрансмитерне системе, попут допамина, серотонина и азот оксида (47).

DHEA стимулише значајно повећање и величине и броја пероксизома присутних у јетри када се даје у фармаколошким дозама глодарима. Овај одговор је повезан са значајном индукцијом ензима бета-оксидације пероксизмалне масне киселине и хидроксилазе масне киселине микрозомалног цитохрома P4504A и дугорочно гледано може довести до индукције хепатоцелуларног карцинома код глодара. Деловање DHEA може да захтева помоћне протеине или друге нуклеарне факторе који модулирају активност рецептора активираних за пероксизом пролифераторе (PPAR), попут

ретиноид X рецептора (RXR), хепатоцитног нуклеарног фактора-4 (HNF-4) или транскрипционог фактора усходног промотора овалбумина пилића (COUP-TF) (48).

Постоје и студије које су истраживале специфичности рецептора који везују DHEA као лиганд. Откривена је серија „рецептора сирочића“, названих пероксизом пролифератор активирани рецептор (PPAR), прегнани X рецептор (PXR), конститутивни андростанол рецептор (CAR) и рецептор за естроген бета, за које се DHEA и неки од његових метаболита везују или их активирају (25, 49). DHEA делује било индиректно у периферним ткивима након конверзије у андрогене и естрогене, било директно као неуростероид кроз интеракцију са неуронским рецепторима (50).

1.6.1 Пероксизом пролифератор активирани рецептор алфа (PPAR алфа)

Истраживања су показала да DHEA-S, али не и DHEA, у јетри активира PPAR алфа, интрацелуларни рецептор који припада супер-породици стероидних рецептора. Према томе, DHEA-S може служити као физиолошки модулатор метаболизма јетриних масних киселина и експресије пероксизмалног ензима и на тај начин може допринети антиканцерогеним и хемопротективним својствима ове специфичне класе ендогених стероида (51).

1.6.2 Прегнани X рецептор (PXR)

Извођени су експерименти употребом PXR глодара и људи. DHEA је активирао оба рецептора, али је активирао јаче људски рецептор са афинитетом од 50–100 μM (EC_{50} = 70 μM) у поређењу са рецепторима глодара (EC_{50} = 20 μM) (52).

1.6.3 Естрогени рецептор

Студије су показале да DHEA активира ERbeta готово у истој мери као 17beta-естрадиол, а да активира ERalpha у мањој мери, те захтева далеко веће концентрације DHEA да би се постигао исти ниво експресије гена. DHEA-S није тако добар активатор ова два рецептора за естроген (53).

1.6.4 Конститутивни андростанол рецептор (CAR) и активација зависног рецептора без лиганда

Мањи број „рецептора сирочића“ функционишу као метаболички рецептори, тј. показало се да се CAR активира променама у његовом статусу фосфорилације (54, 55).

1.6.5 DHEA мембрански рецептори

Поред цитосолних и нуклеарних рецептора, показано је да се DHEA везује за специфичне мембране ендотелних ћелија, при чему овај процес укључује протеин G, што указује на присуство рецептора повезаног са сигналним путевима у мембрани. Активација ових рецептора доводи до појачане синтезе азот-мооксида (NO), важног регулатора васкуларне функције (25).

Такође је показано да DHEA и DHEA-S модулирају сигналне каскаде везане за мембрану у неуронским ћелијама (56). DHEA је неуроактивни стероид; то јест, синтетише се *de novo* у нервном ткиву и активира/инхибира неколико неуротрансмитерских система преко негенских механизма. DHEA и DHEA-S делују као ексцитаторни неуростероиди јер антагонизују рецепторе гама-аминобутерне

киселине типа А (GABA_A) и стимулишу Н-метил-Д-аспартат (НМДА) рецепторе. DHEA и DHEA-S су ендогени активатори неуромодулатора sigma1-рецептора. Sigma1-рецептори су класа протеина повезаних са мембраном који моћно модулирају ексцитацијске неуротрансмитерске системе, укључујући глутамат и холинергички систем. DHEA модулација НМДА рецептора може бити индиректна кроз стимулацију sigma1-рецептора. Микротубул-удружени протеин 2 (MAP2) представља DHEA(S) рецептор, а у потенцијалне DHEA рецепторе спадају и DHEA везујуће место на мембрани (mDBS), тропомиозин рецептор киназа-А (Trk-A) и p75 неуротрофин рецептор (p75NTR) (57).

1.6.6 Остали циљни гени који учествују у биолошким ефектима DHEA

Такође је идентификовано да у узорцима mRNK јетре пацова третираних DHEA са синтетичком исхраном постоје бројни продукти гена усходно или низходно регулираних храњењем DHEA (0,45% у исхрани). У првом реду се мисли на CYP2C11, 11бета-хидроксистероид дехидрогеназу (11бета-HSD1) и инсулину-сличан фактор раста везујући протеин (25).

1.6.6.1 P4502C11 (CYP2C11)

Показало се да је експресија цитохрома P4502C11 (CYP2C11) у јетри пацова потиснута хемијским медијаторима који су пролифератори пероксизома (58), као и након примене DHEA (59). Доказано је да су нивои експресије за CYP2C11 смањени за 70% у јетри животиња које су храњене са DHEA (60).

1.6.6.2 11бета-HSD1

Утврђено је да је експресија 11бета-HSD1 смањена у јетри животиња које су третиране DHEA (61). Друга група аутора је показала сличне резултате у преадипоцитима 3T3-L1 и мишјем масном ткиву (62). 11бета-HSD1 је високо експримиран у глукокортикоидним циљаним ткивима као што су јетра, надбубрежна жлезда, јајник и масно ткиво (63). Трансгенски мишеви који прекомерно експримују 11бета-HSD1 у адипоцитима показују знакове централне гојазности, хиперлипидемије, хипергликемије и инсулинске резистенције, слично симптомима метаболичког синдрома код људи (64).

1.6.6.3 Везујући протеин за инсулину-сличан фактор раста-1 (IGFBP-1)

IGFBP-1 се синтетише претежно у јетри и излучује у циркулацију где се везује за IGF-1. Већина IGF-1 је везана за IGFBP-3 и кисело-лабилне протеине, а пошто овај тројни комплекс не прелази ендотелну баријеру, сматра се да је углавном одговоран за транспорт IGF-1 у циркулацији. Међутим, комплекс IGFBP-1/IGF-1 може проћи кроз ендотелну баријеру и тако директно деловати на ћелијском нивоу. Основна функција IGFBP-1 је регулација количине слободног IGF-1 и тиме модулација његовог биолошког ефекта. Овај комплекс учествује у метаболизму глукозе и липида, расту, диференцијацији и апоптози ћелија, а његова дисрегулација повезана је са дијабетесом, гојазношћу, атеросклерозом, туморима и старењем. Експериментално је показано да DHEA *per os* доводи до вишеструког пораста хепатичке експресије IGFBP-1, чиме посредно утиче на активност IGF-1 (25).

1.7 ФАРМАКОЛОШКИ ЕФЕКТИ DHEA

У литератури се описује мноштво фармаколошких ефеката DHEA. Постоје епидемиолошки подаци који показују значајну повезаност између промена у циркулишућем нивоу DHEA и промена у учесталости малигнитета, атеросклерозе, Алцхајмерове болести и других болести повезаних са старењем. Фармаколошки ефекти на животињама, попут глодара и зечева, показали су многе корисне ефекте, на пример јачање имуних функција, спречавање атеросклерозе, карцинома, дијабетеса и гојазности, као и побољшање памћења (65).

Табела 1. Ефекат DHEA(S) на одређене патолошке ентитете и циљне органе

ПАТОЛОШКИ ЕНТИТЕТИ И ЦИЉНИ ОРГАНИ	ЕФЕКАТ DHEA(S)	ИЗВОР ПОДАТАКА
1. Кардиоваскуларне болести (КВБ)	- смањен ниво DHEA је удружен са већом стенозом коронарних артерија и фаталним инфарктом миокарда код мушкараца	Samaras et al., 2013 (5)
	- повећање нивоа DHEA може редуковати процес атеросклерозе и стенозе коронарних артерија	Sahu et al., 2020 (66)
	- ефекат на пролиферацију и миграцију ендотелних ћелија, васкуларну контрактилност и ендотелне патолошке процесе, као што су инфламација, атеросклероза и тромбогенеза	Cai et al., 2016 (67)
	- DHEA делује као анти-ремоделујући и вазорелаксантни агенс у КВБ	Savineau et al., 2013 (68)
2. Инсулинска резистенција и тип 2 дијабетеса	- повећава инсулинску секрецију, подиже инсулинску сензитивност јетре, масног ткива и мишића, редукује хепатичку глуконеогенезу	Aoki et al., 2018 (69)
	- смањује гликемију	Wang et al., 2020 (70)
3. Имуномодулаторни ефекат	- може повећати продукцију антитела и активност моноцита, НК-ћелија и ћелија имунитета, као и антиканцерску функцију Т лимфоцита; код старих животиња DHEA је обновио ниво цитокина карактеристичан за млађе животно доба и смањио проукцију ауто-антитела	Sahu et al., 2020 (66)
4. Аутоимуне болести	- код жена са дијагнозом системског лупуса еритематосуса (СЛЕ) редукује активност болести	Meyer et al., 2005 (50)
	- позитиван ефекат DHEA на ремисију болести код већине пацијената са дијагнозом инфламаторне болести црева (IBD)	Rutkowski et al., 2014 (71)

5. Коштана минерална густина (BMD)	- повећава коштану минералну густину (BMD)	Kirby et al., 2020 (72)
6. Мишићна маса и масно ткиво	- суплементација DHEA повећава мишићну масу и редукује проценат масног ткива	Wang et al., 2020 (70)
7. Карциногенеза	- могућа превенција иницијације и промоције процеса карциногенезе	Williams et al., 2000 (73)
8. Анти-инфламаторне особине	- могућ позитиван ефекат DHEA на ток болести код бронхијалне астме (посебно кад се даје у комбинацији са <i>Bacillus Calmette Guerin (BCG)</i> вакцином)	Lin et al., 2009 (74)
9. Сексуална активност и фертилитет	- побољшава фертилитет код жена	Elprince et al. 2020 (75)
	- побољшава сексуалну сатисфакцију код жена и смањује вагиналну атрофију која се јавља у старијем животном добу	Rutkowski et al., 2014 (71)
	- позитиван ефекат на могућност постизања ерекције	Sahu et al., 2020 (66)
10. Старост	- боље рефлектује старосну доб него здравствено стање	Nagaya et al., 2012 (76); Stomati et al., 2000 (77)
11. Неуростероидни ефекат	- неуропротективне особине, демонстрира анти-инфламаторне ефекте, модулација расположења, емоција и понашања	Strac et al., 2020 (57)
	- значајно снижен ниво DHEA је нађен код жена оболелих од шизофреније и метаболичког синдрома	Boiko et al., 2020 (78)
	- анти-амнестички ефекат	Sahu et al., 2020 (66)
	- анксиолитички ефекат	Fedotova et al., 2004 (79); Sahu et al., 2020 (66)
	- повољан ефекат у третману депресије и придружених когнитивних поремећаја	Samardzic et al., 2017 (7)
	- важна улога у развоју специфичних регија људског мозга	Campbell et al., 2020 (80)
	- могућ позитиван ефекат код неуродегенеративних болести	Strac et al., 2020 (57); Sahu et al., 2020 (2020)
	- позитиван ефекат на неурогенезу, неуронско преживљавање и неуропластичност	Karishma et al., 2002 (81); Scheper et al., 2020 (82)
- стимулише мобилност и раст неурона	Mellon et al., 2007 (83)	

	- антиоксидативна улога која је дозно- и ткивно-зависна	Gallo et al., 1999 (84); Tamagno et al., 1998 (85)
	- могућ протективни ефекат против амилоид-бета протеин-индуковане токсичности у Алцхајмеровој болести (АБ)	Li et al., 2010 (86)
	- одржава редокс хомеостазу и утиче на фосфорилацију тау протеина у АБ	Grimm et al., 2016 (87)
	- побољшава меморију и когнитивне функције у АБ	Strac et al., 2020 (57)
	- побољшава пажњу код старијих особа	Grimley Evans et al., 2006 (88)

1.7.1 DHEA и кардиоваскуларни систем

Подаци показују да DHEA и DHEA-S имају протективно дејство на кардиоваскуларни систем. Ови ефекти се остварују директно кроз циљна ткива као што су ендотелне ћелије, ћелије глатких мишића и кардиомиоцити. На овом нивоу су у стању да активирају сложена група рецептора, који модулирају важне функције као што су вазодилатација, антиинфламација и антитромбоза (89). Наиме, показано је да су нижи нивои DHEA повезани са фаталним инфарктом миокарда код мушкараца. Такође, мушкарци са нижим нивоом DHEA су имали већу стенозу коронарних артерија. Пријављени су докази да повећање нивоа DHEA може смањити процес атеросклерозе и стенозу коронарних артерија (6, 66).

Испитивањем улоге DHEA у кардиоваскуларним болестима показано је да он делује као анти-ремоделујући и вазорелаксантни агенс (68). Наведене особине су потврђене и у другој студији где се напомиње да ниски нивои DHEA корелирају са повећаном стопом кардиоваскуларних болести и смртношћу од свих узрока (71).

Студије *in vitro* на ендотелним ћелијама откриле су да DHEA брзо повећава експресију ендотелне азот-моноксид синтазе (eNOS) и активност киназа регулисаних ванћелијским сигналом 1/2 (ERK 1/2) преко негеномских путева, што може повећати NO излучивање, доводећи до појачане дилатације (67, 73). DHEA се не претвара у естрогене или андрогене од стране ендотелних ћелија, а његови геномски и негеномски ефекти нису блокирани од стране антагониста рецептора за естроген, прогестерон, глукокортикоиде или андрогене, што сугерише да DHEA делује преко специфичног рецептора (90).

У *Massachusetts* студији старења мушкараца (MMAS) је испитан однос нивоа DHEA и DHEA-S према срчаним болестима, док је контролисан обиман скуп потенцијалних поремећаја, укључујући ниво липида и хормона у серуму, као и пушење, унос алкохола, гојазност, хипертензија, дијабетес, исхрана, лекови, физичка активност и психолошке мере. Ту је доказано да ниво DHEA-S у серуму има обрнуту везу са срчаним болестима, независно од великог броја утврђених фактора ризика за кардиоваскуларне болести (91).

1.7.2 Дејство DHEA на тип 2 дијабетес мелитуса, инсулинску резистенцију, абдоминалну гојазност и метаболички синдром

Трбушна гојазност повезана је са повећаним ризиком од појаве резистенције на инсулин, дијабетеса типа 2 и метаболичког синдрома, који карактерише присуство једног од претходно наведених фактора уз артеријску хипертензију, абдоминалну гојазност и повећан обим струка, снижен HDL-холестерол и хипертриглицеридемију. У неким истраживањима метаболички синдром повезују са смањивањем серумске концентрације DHEA током старења. У моделима пацова и миша, давање DHEA смањује висцерално нагомилавање масти код гојазности (92). Примећен је, такође, благотворан утицај DHEA на смањење инсулинске резистенције која се јавља са годинама старости (93). У ранијим студијама је закључено да DHEA смањује хипергликемију код дијабетичних db/db мишева, који постају резистентни на инсулин. Установљено је да DHEA повећава осетљивост на инсулин због ефеката на нивоу јетре и мишића (69).

У студији спроведеној на женама у постменопаузи које су третиране DHEA кремом током 12 месеци, откривено је да се смањила инсулинска резистенција и субкутана маст на нивоу бедара (94). Штавише, дневно давање 50 mg DHEA током 6 месеци код 65- до 78-годишњих мушкараца и жена је смањило абдоминалну висцералну масноћу за 10,2% код жена и 7,4% код мушкараца (95). Побољшање дејства DHEA такође је пронађено код мушкараца средњих година који болују од хиперхолестеролемије (96). У једном претходном истраживању примена DHEA током 6 месеци смањила је масноћу целог тела (*total body fat mass*) за 1,4 kg (95).

1.7.3 Антиоксидантна улога DHEA и дејство на серумске липиде

DHEA је значајно смањила пероксидацију липида у серуму, снизила серумске триглицериде и фосфолипиде и повећала ниво HDL фракције холестерола (97).

1.7.4 Остали значајни ефекти DHEA

У литератури се наводи да DHEA и DHEA-S делују заштитно код бронхијалне астме и алергија. Они смањују Т-хелпер 2 алергијску инфламацију и умањују еозинофилију и хиперреактивност дисајних путева (71).

DHEA(S) има мноштво имунолошких ефеката и *in vitro* и *in vivo* на експерименталним животињама и људима (98). У литератури се помиње да многи, али не и сви, имуностимулирајући и имунопротективни ефекти DHEA могу бити објашњени његовим антиглукокортикоидним деловањем на различитим нивоима. Такође, доказано је да DHEA може значајно и безбедно активирати имуни систем повећавајући број моноцита и В ћелија, стимулишући Т- и В-ћелијски митогени одговор, повећавајући број Т ћелија које експримирају IL-2 рецептор (IL-2R), Т-ћелијски рецептор гама/делта (TCR $\gamma\delta$) и стимулисањем секреције IL-2, као и подизањем нивоа циркулишућег sIL-2R. Поред тога, DHEA третман је повећао број и цитотоксичност NK ћелија. Физиолошке функције DHEA у спречавању канцерогенезе код људи и даље су контроверзне, али многе студије показују да фармаколошке дозе DHEA имају хемопревентивне и антипролиферативне ефекте на туморе код глодара. Међутим, треба рећи да је за терапијску дозу DHEA пријављено да промовише хепатокарциногенезу код пацова због пероксидомске пролиферације (99).

У неким анималним студијама уочено је имуномодулаторно дејство DHEA, што је навело на испитивање ефекта DHEA код аутоимуних болести човека. Тако је у једној студији закључено да је примена DHEA као адјуватне терапије у односу на плацебо имала повољан ефекат на ток болести код системског лупуса еритематодеса (СЛЕ) (66). Испитивањем повезаности DHEA и инфламаторних болести црева (Кронова болест и Улцерозни колитис), закључено је да је серумски ниво DHEA нижи код поменутих клиничких ентитета у поређењу са здравим контролама (100), а у неким другим студијама се наводи да је код већине пацијената са инфламаторном болешћу црева DHEA изазвао ремисију (71).

DHEA има улогу у побољшању изградње мишића и добијању мишићне снаге (71, 101). Процена мишићне снаге код старијих добровољаца показала је да је снага квадрицепса позитивно повезана са циркулишућим нивоима DHEA код мушкараца, али не и код жена (102).

Наводи се да DHEA побољшава минералну коштану густину (BMD) било индиректно, на начин да се од стране остеобласта дејством ароматазе конвертује у естрон и естрадиол, било директним дејством на појачану пролиферацију остеобласта (6). Најновији докази указују да DHEA показује хондропротективни ефекат код пацијената са остеоартритисом (ОА), а доказано је да је потенцијални кандидат за групу лекова који модификују ток болести на начин да успорава напредовање ОА (103).

DHEA смањује атрофију коже повезану са старењем, стимулишући производњу проколагена и себума (71). У једном истраживању је показано да DHEA(S) инхибира апоптозу у хуманим лимфоцитима периферне крви (PBL) (104).

Серумски ниво IL-6 је проинфламаторни цитокин који учествује у патогенези остеопорозе, реуматоидног артритиса, атеросклерозе, Алцхајмерове болести, Паркинсонове болести и малигнитета бета-ћелија у обрнутој је корелацији са нивоима DHEA и DHEA-S у серуму. Показано је да DHEA и DHEA-S инхибирају производњу IL-6 од стране мононуклеарних ћелија периферне крви (15).

DHEA, благи и терапеутски добро подношен андроген појавио се као прави потенцијални кандидат за поништавање ефекта старења на јајнике. Поред овога, DHEA је такође постулиран да побољшава квалитет јајне ћелије и ембриона, стопу трудноће и време до зачећа и смањује стопу побачаја (105).

DHEA и DHEA-S повећавају синтезу и активност ензима који посредују оксидацију масних киселина и продукцију енергије (106).

1.8 ТЕРАПИЈСКА ПРИМЕНА DHEA

1.8.1 Употреба DHEA

Клинички утемељена (а и даље контроверзна) употреба DHEA укључује супституциону терапију код пацијената са ниским нивоом DHEA у серуму које је настало као последица хроничних обољења, инсуфицијенције надбубрежне жлезде или кортикостероидне терапије, као и за лечења СЛЕ, побољшање коштане густине код жена у постменопаузи, побољшање симптома тешке депресије, побољшање депресивног расположења и умора код пацијената са HIV инфекцијом и повећање стопе

реепителизације код пацијената који су подвргнути постављању аутологног *graft*-а коже због опекотина. Остала могућа употреба укључује јачање имунолошког одговора и осећаја благостања код старијих особа, смањење одређених кардиоваскуларних фактора ризика. Употреба ДНЕА за успоравање или преокретање процеса старења, побољшање когнитивних функција, промовисање губитка телесне тежине, повећање мишићне масе или успоравање напредовања Паркинсонове и Алцхајмерове болести још увек је клинички неутемељено (15).

1.8.2 Дозирање ДНЕА

Физиолошке супституционе дозе оралних ДНЕА код здравих људи старијих од 40 година крећу се у распону од 20–50 mg/дан за мушкарце и 10–30 mg/дан за жене. Ове дозе су обично адекватне за повећање серумског ДНЕА-S на нивое који су пронађени код одраслих старости од 20–30 година и који дају доказане користи. Веће дозе могу бити потребне за повећање нивоа супримираних ДНЕА и ДНЕА-S секундарно због хроничног обољења, инсуфицијенције надбубрежне жлезде и кортикостероидне терапије. Супституционе дозе ДНЕА обично се узимају једном дневно, ујутру (107).

1.8.3 Нежељена дејства и потенцијална ограничења употребе ДНЕА

Нежељена дејства се обично јављају код жена због андрогених ефеката. Најчешћи нежељени ефекти су повећана производња себума у кожи, што доводи до учене „масноће коже“ и акни. Овај ефекат је реверзибилан када се прекине са применом ДНЕА (108). Већа забринутост су извештаји о благим скоковима нивоа трансминаза у серуму, али тај ефекат је такође реверзибилан након прекида лека или регресира током терапије леком (109). У неким испитивањима су забележена незнатна повећања хемоглобина и хематокрита (110). Остали блажи штетни ефекти укључују пораст знојења (111) и појачану маљавост, док је ређе пријављиван губитак косе (44, 111). Друга нежељена дејства укључују абдоминални бол, метрорагију, астенију, несаницу, осип и осетљивост дојки. Ови нежељени ефекти јављали су се при већим дозама ДНЕА (100 mg и 200 mg) и повлачили су се након искључења лека (108). Примена супрафармаколошких доза довела је до повећања учесталости хепатоцелуларног карцинома код глодара (58).

1.8.4 Контраиндикације за примену ДНЕА

Супституција ДНЕА је контраиндикована код пацијената са карциномом сензитивним на полне хормоне, попут карцинома дојке, јајника, ендометријума и простате. Релативна контраиндикација је код мушкараца са бенигном хиперплазијом простате или породичном анамнезом карцинома простате. Супституцију ДНЕА треба избегавати током трудноће и дојења. Дугорочни ефекти ове терапије нису познати (15).

1.8.5 Интеракције са другим лековима

Блокатори калцијумских канала и метформин повећавају ниво ендогеног ДНЕА-S, док га кортикостероиди и инсулин значајно смањују. Теоретски, инхибитори ароматазе, попут хризина (5,7-дихидроксифлавона), могу повећати ниво андрогена, укључујући ДНЕА и ДНЕА-S (112). Супрафизиолошке дозе ДНЕА могу повећати ниво триазолама у серуму због инхибиције његовог метаболизма (113).

1.9 НЕУРОСТЕРОИДНО ДЕЈСТВО DHEA

Овај термин, неуростероиди, предложен је још 1981. године (114). Примењује се на стероиде чије се накупљање јавља у нервном систему независно, барем делимично, од снабдевања стероидогеним ендокриним жлездама и који се могу синтетизовати *de novo* у нервном систему из стеролских прекурсора. Стероидни прекурсори дуж њихових биосинтетских путева могу се формирати *in situ* и тестирати. Ова дефиниција односи се на DHEA. Да би се показало да је DHEA мозга независан од периферних стероидогених жлезда, спроведене су ендокрине манипулације код пацова. Инјекције дугоделујућих препарата кортикотропина ($\beta 1-24$ АСТН) током три дана, ради стимулације надбубрежне стероидогенезе или дексаметазона ради инхибиције ендogene секреције АСТН, нису биле праћене јасним променама можданог DHEA-S (115). Мождани DHEA-S био је непромењен један дан након кастрације, док је тестостерон у потпуности нестао из мозга. Никаква разлика није уочена када су кастрирани адреналектомизирани мужјаци упоређени 15 дана након операције са контролама. Група аутора разматрала је могућу улогу DHEA и DHEA-S у регулисању покретљивости и/или раста кортико-таламичких пројекција. У ту сврху коришћене су културе неокортикалних неурона 16,5 ембрионалног дана пацова. Запажено је да су и DHEA и DHEA-S активни, али са различитим ефектима. DHEA селективно повећава дужину неурита који садрже аксонски маркер Tau-1 и појаву варикозитета и формација налик на корпу, док DHEA-S селективно повећава дужину неурита који садрже дендритички маркер MAP-2. Ови ефекти зависили су од дозе и примећени су у субнаномоларним концентрацијама, унутар опсега који је пријављен у мозгу одраслих и новорођених пацова (116).

Утицај DHEA на ЦНС је вишеструк. Наводи се да има неуропротективна својства, побољшава неуронску пластичност, повећава неуронску екситабилност, користан је код посттрауматског поремећаја и у одржавању апстиненције код зависности. Показана су и његова антиамнезијска и анксиолитичка својства. Досадашње студије о улози DHEA у неуродегенеративним болестима дају контрадикторне резултате (66). Примећени су занимљиви резултати у лечењу депресивних поремећаја (50). Наводи се да је у *in vitro* студијама на хуманим нервним ћелијама доказан неуротрофни и неуропротективни ефекат DHEA и његових метаболита, а у клиничким студијама је ниво DHEA био повезан са бољом извршном функцијом и већим скором на MMSE тесту. Такође је регистровано да су нижи нивои DHEA повезани са депресивном симптоматологијом и да суплементација DHEA побољшава ове симптоме (6). У неким истраживањима доказано је да промене серумске концентрације DHEA могу бити укључене у патофизиологију шизофреније и неких њених манифестација (117). У једној студији показано је да је постојао значајно снижени ниво DHEA код пацијенткиња са шизофренијом и метаболичким синдромом у поређењу са здравим испитаницама, што није важило за мушкарце (78).

Топографија ЦНС резултат је оркестриране контроле ћелијске пролиферације и покретљивости, сазревања неуронских и глијалних ћелија, раста аксона и успостављања одговарајућих синапси. У ембриону у развоју најчешће се види да DHEA делује или као слаби агонист НМДА рецептора и антагонист GABA_A рецептора или као прекурсор андрогена, посредно делујући преко локалне биосинтезе андростендиона, тестостерона или естрадиола након ароматизације. DHEA се синтетише из холестерола активностима P450_{ssc} и P450_{c17}, ензима који су раније описани у нервном систему у

развоју. Описана је локализација P450c17 у диференцираном пољу вентралне кичмене мождине у различитим подтипovima моторних неурона. Показано је да се током органогенезе активност P450c17 регулише дуж антеро-постериорне осе кичмене мождине паралелно са градијентом неурогенезе. Да би се испитало да ли DHEA може модулисати овај процес, мерена је пролиферација и диференцијација вентралних неуронских прекурсора у примарним културама и у експлантатима. Резултати показују да DHEA индукује експресију класе II протеина Nkx6.1, прекурсора моторног неурона Olig-2 и дефинитивног маркера моторних неурона Isl-1/2. DHEA је такође подстицала пролиферацију вентрално опредељених прекурсора у изолованим културама и у експлантатима целе кичмене мождине. Искључене су могућности да су ефекти уочени код DHEA били последица његовог метаболизма у андрогене или активирања НМДА рецептора. Ови резултати подржавају хипотезу да строга регулација биосинтезе DHEA може бити биолошки сат који ограничава период пролиферације вентралних неуронских прекурсора и тако контролише број претходно опредељених неурона у неуралној цеви у развоју (118).

Занимљиво је да адrenaлектомија у комбинацији са гонадектомијом нема утицаја на централни ниво DHEA(S) код глодара (119), а супресија надбубрежне активности дексаметазоном нема утицаја на ниво DHEA(S) у мозгу нехуманих примата (120), што сугерише да је хормон заиста синтетисан *de novo* из холестерола у мозгу. DHEA(S) може утицати на синаптичку пластиност хипокампуса кроз антагонизам GABA_A рецептора, олакшавајући дугорочно потенцирање путем НМДА агонизма и повећавајући ослобађање глутамата током учења (121–123). Као што је раније истакнуто, DHEA(S) има значајну неуропротективну улогу у ЦНС-у, ублажавајући штетне ефекте кортизола, посебно његову супресију неурогенезе (124). Поред тога, примећено је да је DHEA(S) неуропротективан против кисеоник-глукоза ускраћивања, оксидативног стреса и ексцитотоксичности, као и ефикасан у побољшању опстанка ћелије, пролиферације и неурогенезе (125–128). У складу с тим доказима, *in vivo* студије су показале антиамнестички ефекат DHEA-S, као и ефекат против старења когниције код глодара (129). Показано је у неким истраживањима да DHEA(S) антагонизира андрогени рецептор и делује као агониста за естрогени рецептор бета. На тај начин, он може извршити неке од дејстава као и естрадиол (130). Заиста, показало се да локално произведени естрадиол има значајан утицај на синаптичку пластиност хипокампуса у моделима глодара (131).

У литератури се користи и термин неуроактивни стероиди, који било да су синтетисани *de novo* у нервном ткиву или у периферним ендокриним жлездама или као синтетички стероиди, показују су бројне важне модулационе ефекте на мождане функције и поремећаје. На ћелијском нивоу, поред ефекта на постсинаптичке рецепторе, већина неуроактивних стероида, укључујући прегненолон, прегненолон сулфат, прогестерон, алопрегнанонон, дехидроепиандростерон, дехидроепиандростерон сулфат, тестостерон и естрадиол, имају модулациони ефекат на ослобађање више неуротрансмитера, попут глутамата, GABA, ацетилхолина, норепинефрина, допамина и 5-хидрокси-триптамина (5-НТ). Многи од ових ефеката јављају се у регионима мозга који су укључени у учење и памћење, емоције, мотивацију, моторику и когницију. Штавише, ефекти су прилично компликовани, могу да зависе од многих фактора као што су врсте неуроактивних стероида, мождане регије и пресинаптичких функционалних стања. Механизми дејства су такође компликовани. Многи од њих укључују брзе негеномске ефекте на пресинаптичке рецепторе и јонске

канале попут сигма-1 рецептора, алфа (1) рецептора, никотинског рецептора, D1 рецептора, НМДА рецептора, GABA_A рецептора и L-типа Ca (2+) канала. Ови ефекти су учинили неуроактивне стероиде важним регулаторима синаптичког преноса у ЦНС и представљају главну основу за многе важне акције неуроактивних стероида на мождане функције и мождане болести (132). Примећено је да неколико стероида има конвулзивна или проконвулзивна својства, укључујући синтетички амидин 3 алфа-хидрокси-16-имино-5 бета-17-азаандростан-11-он (RU5135) и природне сулфатне естре прегненолона и дехидроепиандростерона (133).

Функција ЦНС је критички зависна од изванредно подешене равнотеже између ексцитацијског синаптичког преноса, посредованог претежно глутаматом, и инхибицијског синаптичког преноса, посредованог пре свега GABA. Модулација или ексцитације или инхибиције требало би да резултира измењеном функционалношћу фино подешених синаптичких путева и глобалних неуронских система, што доводи до измењене функције нервног система. Давање позитивних или негативних модулатора лиганд-зависних јонских канала широко и успешно се користи у терапији ЦНС-а, посебно за индукцију седације и лечење анксиозности, напада, несанице и боли. Прекомерна активација ексцитацијских глутаматних рецептора, као што је у можданој исхемији, може резултирати оштећењем неурона преко ексцитотоксичних механизма. Откриће да неуроактивни стероиди врше брзе, директне ефекте на функцију и ексцитацијских и инхибицијских неуротрансмитерских рецептора повећало је могућност да ендогени неуростероиди могу играти регулаторну улогу у синаптичком преносу модулацијом равнотеже између ексцитацијске и инхибицијске неуротрансмисије. Места на која се везују неуроактивни стероиди могу такође служити као циљна места за откривање терапеутских неуромодулатора (134).

У већини литературе где се потврђује DHEA(S) синтеза у мозу као највероватније место излучивања и метаболизма наводе се глијалне ћелије (135–137). Концентрације DHEA(S) у мозгу су независне су од адреналних и гонадних извора (138). Експерименти на животињама и клиничка истраживања доказали су да DHEA показује разне функционалне активности у нервном систему, укључујући неуротрофичне, неуропротективне ефекте и побољшање учења и памћења, што сугерише да може бити користан у спречавању и лечењу неких неуролошких болести попут неуродегенеративних болести, церебралне исхемије, трауме и психозе. Откривено је да механизми утицаја DHEA на заштиту од оксидативног стреса, ексцитотоксичности и апоптозе делују и путем геномског и негеномског начина (136).

Сугерише се да DHEA и DHEA-S имају активност сличну трофичном фактору или да могу да комуницирају са различитим неуротрансмитерским системима да промовишу преуређивање неурона. У складу са неуротрофичном улогом ових стероида, студије су показале да DHEA-S штити одређену популацију неурона од неуротоксичних оштећења изазваних ексцитацијским глутаматом. Овај налаз сугерише да DHEA-S може бити користан у лечењу неуродегенеративних болести за које се верује да је ексцитотоксичност основни узрок или главни фактор који доприноси смрти ћелије. Штавише, будући да су DHEA и DHEA-S мултифункционални и показују разна својства у ЦНС-у, укључујући консолидацију меморије, неуропротекцију и смањење неуродегенерације, њихове потенцијалне терапеутске користи могу се проширити на начин да укључе лечење других неуродегенеративних болести које нису директно повезане са ексцитотоксичношћу (139).

Биолошка дејства DHEA(S) у мозгу укључују неуропротекцију, неурални раст, неурогенезу и преживљавање неурона, синтезу и излучивање катехоламина, као и антиоксидативне, противупалне и антиглюкокортикоидне ефекте. Поред тога, DHEA утиче на неуростероидогенезу и синтезу/ослобађање ендорфина. Показано је на моделу оваријектомисаних пацова да DHEA терапија већ после једне недеље лечења утиче на централну функцију сексуалног нагона (140).

DHEA је у стању да регулише неурогенезу, неуротрансмитерске рецепторе и неуронску екситабилност, функцију, преживљавање и метаболизам. Нивои DHEA постепено опадају са старењем, а тај пад повезан је са неуронском дисфункцијом и дегенерацијом повезаном са годинама, што сугерише неуропротективни ефекат ендогеног DHEA. Спроведена је студија на анималном моделу чији је циљ био да утврди да ли DHEA може изменити метаболизам глукозе у различитим структурама ЦНС-а мужјака и женки пацова и да ли је тај ефекат специфичан за пол. Резултати су показали да DHEA смањује преузимање глукозе у неким структурама (церебрални кортекс и олфакторни булбус) код мужјака, али није утицао на преузимање глукозе код женки. У поређењу, преузимање глукозе у мужјака било је веће него код женки. DHEA је појачала оксидацију глукозе и код мужјака (церебрални кортекс, олфакторни булбус, хипокампус и хипоталамус) и код женки (церебрални кортекс и олфакторни булбус), на начин зависан од пола. Код мужјака DHEA није утицала на синтезу гликогена, међутим, садржај гликогена је повећан у церебралном кортексу и олфакторном булбусу. DHEA модулира метаболизам глукозе на ткивно-, дозно- и полно-зависан начин како би повећао оксидацију глукозе, што може објаснити претходно описану неуропротективну улогу овог хормона у неким неуродегенеративним болестима (141).

Осим што се синтетише у мозгу, екстрацеребрално створен дехидроепиандростерон лако пролази хемато-енцефалну баријеру. У мозгу, DHEA испољава своје ефекте после конверзије у тестостерон и дихидротестостерон или естрадиол путем андрогених и естрогених рецептора присутних у већини делова људског мозга, углавном преко негеномских механизма или евентуално индиректно преко његових метаболита формираних локално у мозгу. Као неуроактивни хормон, DHEA у сарадњи с другим хормонима и трансмитерима значајно утиче на неке аспекте људског расположења и мења неке карактеристике људских емоција и понашања. Забележено је да његова примена може повећати осећај благостања и да је корисна у ублажавању атипичних депресивних поремећаја (142). А, неке студије мањег обима показале су да је DHEA ефикасан као „традиционалније“ терапије за велику депресију (143, 144).

DHEA-S је један од најважнијих неуростероида у мозгу (145). Његова концентрација у мозгу је понекад већа него у периферном систему. На ћелијском нивоу је показано да DHEA-S модулира различите синаптичке трансмисије, укључујући холинергичку, ГАВА-ергичку, допаминергичку и глутаматергичку синаптичку трансмисију. Поред ефекта на ослобађање одређеног броја неуротрансмитера, DHEA-S би такође могао да модулира активност постсинаптичких рецептора. Откривено је да DHEA-S има вишеструко важна дејства на мождане функције, попут повећања меморије и анксиолитичких ефеката, а имплицира се и да може имати везе са многим болестима мозга (146).

Унутрашња аденокортикална зона, која је у директном контакту са аденомедуларним хромафиним ћелијама, производи DHEA и DHEA-S. Ова два андрогена показују потенцијалне ефекте на неурогенезу, преживљавање неурона и

пролиферацију неуронских матичних *stem* ћелија. За разлику од уско повезаних симпатичких неурона, хромафине ћелије су способне да пролиферирају током живота. Спроведена је студија којој је циљ био истражити утицај DHEA и DHEA-S на пролиферацију хромафиних ћелија говеда код младих и одраслих животиња. Може се рећи да овде причамо о паракрином ефекту лучења DHEA(S). Показано је да степенаста концентрација инхибиторног фактора леукемије узрокује пролиферацију хромафиних ћелија код младих животиња, док епидермални фактор раста (EGF) није имао ефекта. Супротно томе, EGF је повећао пролиферацију ћелија код одраслих животиња, док је фактор инхибиције леукемије био неактиван. У оба случаја, DHEA је смањила пролиферативни ефекат изазван факторима раста. Изненађујуће, DHEA-S је повећао, на дозно-зависан начин, утицај фактора раста на пролиферацију у ћелијама одраслих животиња, али не и младих животиња, што сугерише да активност DHEA-S зависи од старости и/или фактора раста (147).

Процес продора DHEA-S у мождане структуре укључује два механизма: трансформацију под дејством стероидне сулфатазе DHEA-S у DHEA која слободно пролази кроз крвно-моздану баријеру и DHEA-S који пролази кроз хипоталамус, који није заштићен крвно-мозданом баријером (137).

Старење је општи процес функционалног пада који нарочито укључује пад когнитивних способности. Међутим, озбиљност овог пада разликује се од једног испитаника до другог, а међу људима и животињама примећене су међусобне разлике. Ове разлике су од великог интереса, посебно када је реч о истраживању неуробиолошких фактора који учествују у когнитивном старењу. Интензивне фармаколошке студије сугеришу да би неуростероиди могли бити укључени у процесе учења и памћења. Студије на животињама показале су да неуростероиди прегненолон (PREG) и DHEA, као и њихови сулфатни деривати (PREG-S и DHEA-S) показују својства која повећавају памћење код старих глодара. Студије на људима, међутим, известиле су контрадикторне резултате. Прво, побољшање учења и дисфункције памћења нађено је након давања DHEA особама са ниским нивоом DHEA-S, али друге студије нису успеле да открију значајне когнитивне ефекте после примене DHEA. Друго, когнитивне дисфункције су повезане са ниским нивоима DHEA-S, високим нивоом DHEA-S или високим нивоом DHEA; док у другим студијама није пронађена веза (148).

Нивои DHEA и DHEA-S опадају током старења и могуће је да достигну још ниже нивое код АБ. Раније објављени ефекти DHEA и DHEA-S на неспорни опстанак неурона довели су нас до тога да их тестирамо у парадигми екситотоксичности. Док је DHEA-S штитио хипокампадне неуроне од глутамата, примећена је мала заштита еквивалентним дозама саме DHEA. Ова диференцијална неуропротекција била је у складу са способношћу DHEA-S (али не и DHEA) да повећа активност транскрипционог фактора зависног од *каппа В*, феномен који смо претходно повезивали са неуропротекцијом. Поред тога, супресија *каппа В* ДНК-везивањем лажним олигонуклеотидима блокирала је неуропротективну активност DHEA-S. Ови налази имплицирају да би старосни пад расположивости DHEA-S могао погоршати неуротоксичност, а подаци сугеришу да се терапијска побољшања могу добити фармаколошком манипулацијом транскрипције зависне од *каппа В* у неуронима (127).

Код високих нивоа глукокортикоида, деструктивно дејство на меморију посредовану хипокампусом документовано је код глодара и људи. Стога је постављена претпоставка

да, ако антиглукокортикоидно дејство DHEA буде у основи посматраних корисних ефеката на меморију, ови ефекти могу се открити само ако су испитанци под стресом, те због тога имају висок ниво кортизола. Да би се тестирао ова хипотеза, 75 старијих жена и мушкараца учествовало је у плацебо контролисаном експерименту. Испитаници су узимали DHEA (50 mg/дан) или плацебо током 2 недеље. Након тога учествовали су у стандардизованом психосоцијалном лабораторијском стресору (*Trier Social Stress Test; TSST*). Пре и после изложености стресу обавили су два декларативна испитивања памћења (визуелно-вербални и просторни), као и један тест пажње. Поред тога, присећање на визуелни материјал научен пре него што је стрес био примењен и након стреса. Основни ниво DHEA-S био је значајно нижи у поређењу са младим одраслим особама. Надокнада DHEA повећала је ниво DHEA-S у распоне који су пронађени код младих испитаника. Испитаници супституисани DHEA показали су тренд ка већем кортизол стрес одговору (*cortisol stress response*). У тесту визуелне меморије испитанци под DHEA присетили су се мање предмета након стреса које су научили пре стреса. Међутим, у тесту пажње испитанци под DHEA су се понашали боље од испитаника из плацебо групе након стреса. Није пронађена интеракција између стреса и DHEA за задатак просторне меморије (149).

Код људи, студије су показале да би DHEA могао бити повезан са општим мерама благостања и функционисања. Студије које истражују ниво DHEA и DHEA-S у деменцији су дале контроверзне резултате. Краткорочне експерименталне студије нису показале значајно побољшање општих мера благостања и функционисања код здравих испитаника, али су откриле прелиминарне доказе за повећање расположења. Нема доказа да DHEA може изазвати зависност код људи (150).

У рандомизованој, двоструко слепој студији испитиван је ефекат DHEA (30 mg/дан током 1. и 2. недеље, 60 mg/дан током 3. и 4. недеље и 90 mg/дан током 5. и 6. недеље) на 22 пацијента који су имали *major* депресију (*Hamilton*-ова скала оцене за депресију [HAM-D] скор од 16 или више) и који су или без лекова или стабилизовани на антидепресивном режиму, примали су DHEA или плацебо. На крају шесте недеље, средњи пад HAM-D резултата био је 30,5% у третираној групи и 5,3% у групи са плацебом. Пет од једанаест пацијената у третираној групи сматрано је респондерима (најмање 50% смањење HAM-D скорa), у поређењу са ниједним од једанаест пацијената у плацебо групи (143).

Такође, неколико студија је показало да су DHEA и DHEA-S неуропротективни у различитим експерименталним условима, укључујући моделе исхемије, трауматске повреде мозга, повреде кичмене мождине и неуродегенеративних болести. Пошто су астроцити одговорни за одржавање хомеостазе неуронског ткива и контролу снабдевања неурона енергијом, промене у астроцитној функцији повезане су са оштећењем неурона и напредовањем различитих патологија. Стога се намеће премиса да евентуална модулација астроцитне функције од стране DHEA може представљати занимљив терапијски приступ за лечење ових стања (151).

Као неуроактивни стероид, DHEA је постао важнији открићем да се и DHEA и DHEA-S производе у мозгу независно и да на њих не утичу фактори који контролишу адренално лучење DHEA (115). Неки извештаји показују високе концентрације DHEA у мозгу, са односом мозак–плазма од 4:6,5 (152). Иако улога DHEA у мозгу и даље није у потпуности јасна, студије на мишевима сугеришу да хормон може бити важан за

вођење таламичких влакана до њихових кортикалних циљева током ембрионалног развоја (120).

Прогресивни пад когнитивних и меморијских функција, у поређењу са просечним перформансама младе животне доби, карактерише старење мозга. Промене перформанси могу зависити од измењене активности неуротрансмитера који делују на пажњу и формирање трагова памћења (нпр. ацетилхолин, катехоламини, глутамат) или од неуспеха механизма трансдукције повезаних са активирањем рецептора. Једна од основних ћелијских промена повезана са старењем мозга је промена механизма који укључују активност калцијум-фосфолипид зависне протеин киназе C (PKC). Кључни догађај за активирање PKC је њена транслокација из цитосола на различита интрацелуларна места, а недавна истраживања су показала кључну улогу неколико учвршћујућих (“anchoring”) протеина у овом механизму. Неисправна активација PKC-зависних путева током старења настаје због оштећеног механизма транслокације киназе због смањеног нивоа главног учвршћујућег протеина рецептора за активiranу C киназу (RACK-1). Фармаколошке стратегије усмерене на корекцију дефицита меморије повезане са годинама углавном су усредсређене на неуротрансмитере користећи директне или индиректне агонисте. У новије време пажња се посвећује особинама неких стероидних хормона за побољшање памћења, које смо већ назвали неуростероидима. Везано за ово, активности DHEA, PREG и њихових сулфата детаљно су проучаване. Ови неуроактивни стероиди могу да регулишу функцију неурона својим конкурентним утицајем на трансмитер-зависне јонске канале и експресију гена. Осврнули смо се на могућност да DHEA, између осталих неуростероида, може директно модулирати са годинама повезано оштећење трансдукције PKC сигнала и пружити експерименталне доказе да DHEA може повратити промену RACK-1 експресије учвршћујућег протеина (153).

In vitro подаци и студије на животињама указују на психотропне ефекте DHEA. Већ смо поменули да је показано је да DHEA делује као антагонист на рецептору за GABA, који је главни инхибиторни неуротрансмитер у ЦНС-у, а неке студије прецизирају да је место његовог деловања у близини места дејства барбитурата (154). Такође је утврђено да примена DHEA код пацова повећава ниво серотонина у хипоталамусу (155, 156).

У занимљивој студији испитиван је неуропротективни ефекат бета-естрадиола, DHEA и DHEA-S против неуротоксичности изазване НМДА код примарних култивисаних хипокампаљних неурона пацова. Сва три стероида су показала неуропротективне ефекте. Студије временског тока откриле су да је стероидни третман током само 15 минута истовремено са излагањем НМДА, али без претретмана и без додавања стероида током 24 сата након НМДА имао неуропротективне ефекте. Ово указује да су краткорочна дејства ових стероида критична за овај процес. Акутно лечење применом дозе бета-естрадиола зависно је инхибирало НМДА-индуковани пораст интрацелуларног Ca^{2+} , што снажно корелира са његовим неуропротективним ефектом преко L-типа волтажно зависних калцијумских канала. Акутан третман са DHEA, али не са DHEA-S, значајно инхибира производњу азотног оксида (NO) и активност Ca^{2+} осетљиве NO синтазе (NOS) изазване стимулацијом НМДА. NOS инхибитор, N(G)-мометил-L-аргинин ацетат такође је био протективан против неуротоксичности изазване НМДА. Ови подаци показују да бета-естрадиол може да испољава неуропротективне ефекте углавном смањењем повећања Ca^{2+} , али да DHEA може деловати инхибирањем активности NOS. Третман антагонистом sigma-1

рецептора римказолом или BD1063 (1-[2-(3,4-дихлорофенил)етил]-4-метилпиперазин дихидрохлорид) делимично, али значајно, преокренуо је неуропротективни ефекат DHEA-S против неуротоксичности изазване НМДА, док мусцимол, агонист GABA_A рецептора, није. Ово сугерише да неуропротективни ефекат DHEA-S може бити посредован путем sigma-1 рецептора, бар делимично. Заједно, ови подаци сугеришу да чланови породице неуростероида бета-естрадиол, DHEA и DHEA-S испољавају неуропротективне ефекте кроз различите негеномске механизме (157).

Нивои неуростероида се мењају код неуропсихијатријских поремећаја повезаних са стресом. Налази из клиничких студија открили су да PREG, DHEA и њихови сулфати могу бити укључени у патофизиологију шизофреније и у неке од њених манифестација (117). Докази из студија на здравим добровољцима старијег животног доба показују да суплементација DHEA повећава ниво бета-ендорфина, ендогеног опиоида који изазива повећање благостања (158). Такође, дуготрајна епидемиолошка истраживања на људима показала су да је расположење код старијих жена у корелацији са нивоима DHEA, при чему су нижи нивои уочени код оних са депресијом (159). Рандомизована двоструко-слепа студија на 17 појединаца показала је да је супрафизиолошка доза од 90 mg DHEA повезана са значајном користи у лечењу дистимије средњих година и код мушкараца и код жена (160).

Подручје од интереса су и њихови ефекти на формирање продужетака хипокампаљних неурона. У раду Бека и сарадника описана је улога DHEA у расту дендритичних бодљи у хипокампусу. Дендритичне бодље су мала громуљаста испупчења (протрузије) на кратким сталцима на дендритима. Већина ексцитаторног улаза у хипокампус настаје на дендритичним бодљама. Недавна истраживања показала су да су дендритичне бодље изражено покретне структуре које се такође појављују и нестају током дана, зависно од синаптичких улаза. Промене у броју дендритичних бодљи, величини главе бодље, дужини сталка и синаптичких додатака јављају се након третмана естрогеном код женки пацова које су оваријектомисане, активирањем НМДА рецептора и смањењем инхибиције посредоване GABA. Недавна студија је такође укључивала андрогене рецепторе у модулацији густине бодљи код мужјака пацова. Приказани су подаци који указују на то да је DHEA третман повећао густину CA1 бодљикаве синапсе, ефекат који је блокиран нестероидним инхибитором ароматазе. Аутори стога предлажу да је способност DHEA да повећа густину бодљи посредована ароматизацијом DHEA у мозгу и може бити последица активирања рецептора за естрогене или андрогене. Хипокампус је регија мозга која је укључена у учење, памћење и когнитивне функције, а такође показује и изражене промене током старења и у патофизиолошким стањима болести, попут АБ. Показало се да естроген и DHEA побољшавају функцију памћења и учења и спречавају оштећења услед аноксије, токсичности изазване глутаматом, а постоје индикације да су инволвирани у етиологију и лечење оштећења код АБ (161).

Квалитет живота у хипоадrenalних испитаника нижи је у поређењу с оним код здравих контрола (162). Истраживања која процењују ефекте надокнаде DHEA на психолошко благостање извршена су код хипоадrenalних испитаника који су били подвргнути адrenalектомији и код старијих испитаника (109, 163, 164). У већини студија, надокнада DHEA код хипоадrenalних испитаника доводи до побољшања расположења. Чини се да ефекат на депресију и друга емотивна стања зависи од примењене дозе и вероватно је повезан са трајањем терапије (109, 163, 164).

Већ смо констатовали да DHEA делује као неуропротективно средство, али и да појачава имуни систем. И имунолошки и неуролошки ефекти DHEA(S) могу бити повезани са њиховим моћним антиглукокортикоидним деловањем, обзиром да високи нивои кортизола изазивају оштећење неурона, посебно у хипокампусу и супримирају имунолошку функцију (165).

Из литературе је видљиво да су процеси неуроинфламације и неуродегенерације нераскидиво повезани. Имајући у виду посебну природу мозга, која компликује прикупљање узорака за истраживање, чини се да многи истраживачи екстраполирају податке добијене из периферних узорака у покушајима да објасне централне догађаје. Међутим, често постоји разлика између прилагођавања на периферији и онога што се догађа централно. За то постоји више разлога. Прво, неуроимунски систем се структурно разликује од периферног система по томе што је већина имунских функција посредована ћелијама специфичним за нервни систем, као што су микроглија и астроцити (166). Успут, иако подаци који се односе на идентификацију лимфног система у дуралним просторима сугеришу да мозак може бити подвргнут надзору имунолошких ћелија које круже са периферије, нема довољно података са којима би могли проценити релативни значај ових имунолошких ћелија у односу на оне који се налазе у мозгу (167). Друго, мозак има склоност готово искључиво ка глукози као супстрату, за разлику од већине периферних органа, као што је срце, који енергију могу да добијају и бета-оксидацијом масних киселина, што може различито утицати на исход адаптивних или маладаптивних метаболичких одговора у мозгу у односу на периферне комартменте. Битно је нагласити да су патолошке промене нивоа DHEA у серуму и цереброспиналној течности (ЦСТ) пријављене у патофизиологији неуродегенеративних болести попут АБ, шизофреније и мултипле склерозе (MS), као и неурокогнитивне патологије попут посттрауматског стресног поремећаја (ПТСП) (168).

Већ смо поменули да је хипокампус подручје мозга повезано са памћењем. Сprovedено је интересантно *in vitro* испитивање хипокампалних култура ембриона пацова које је показало пад броја ћелија, промену морфологије и повећање продукције стресом-активираних протеина киназе 3 у културама изложеним кортикостерону. Са старењем се стопа губитка хипокампалних неурона код пацова повећава, а тај се губитак значајно убрзава додатком глукокортикоида (169). Све ове промене су ублажене додавањем DHEA (170). У другим експериментима који су користили ћелијске културе изложене ексцитаторним аминокиселинама НМДА и алфа-амино-3-хидрокси-5-метил-4-изоксазол пропионске киселине, очекивани пад броја хипокампалних ћелија није примећен када је додат DHEA, али сам DHEA није повећао број ћелија у култури (171). Све више доказа указује да високи нивои глукокортикоида имају неуротоксичне ефекте, што би могло објаснити психолошке поремећаје примећене код особа са хиперкортизолемијом (172). *In vitro* добијени подаци су показали да DHEA модулира овај одговор (170). Иако механизам неуропротективног дејства DHEA још није разјашњен, студије указују да су у хипокампусу пацова нивои непосредног прекурсора за продукцију DHEA, прегненолон сулфата, у високој корелацији са перформансама просторне меморије (173).

Веома је интересантан чланак који говори о утицају DHEA(S) на обраду емоционалног статуса. Наводи се да DHEA и DHEA-S модулирају емоционалну обраду и могу имати ефекте побољшања расположења. Виши ниво DHEA(S) може смањити активност у регионима мозга који су укључени у стварање негативних емоција и

модулисати активност у регионима који су укључени у регулаторне процесе. На електрофизиолошком нивоу, виши односи DHEA/кортизол и DHEA-S/DHEA били су повезани са краћим латенцијама P300 и краћим P300 амплитудама током обраде негативних надражаја, што сугерише мање уплитања негативних надражаја у задатак и мање обраде негативних информација, што заузврат може сугерисати заштитни механизам против преоптерећења негативним информацијама. Постојеће знање указује на то да DHEA(S) могу играти улогу у кортикалном развоју и пластичности, штитећи од негативног утицаја и депресије и истовремено побољшавајући пажњу и целокупну радну меморију, можда по цену смањења емоционалне обраде, емоционалне меморије и социјалног разумевања (174).

Утицај DHEA(S) на понашање, односно склоност физичкој активности испитивано је на анималном моделу мужјака златног хрчка. Резултати су показали да ниво DHEA и DHEA-S опада са вежбањем код мужјака златних хрчака и да егзогено дат DHEA не појачава тенденцију трчања на точковима (175).

1.10 АЛЦХАЈМЕРОВА БОЛЕСТ

Алцхајмерова болест (АБ) представља најзаступљенији облик деменције, који чини апроксимативно око 60-80% свих деменција (176).

Према подацима Светске здравствене организације, сваке године се региструје приближно 10 милиона нових случајева деменције. Више од 95% оболелих има Алцхајмерову болест касног почетка, која се типично јавља након 65. године живота (177, 178). Са глобалним старењем популације и чињеницом да се инциденца Алцхајмерове болести удвостручује на сваких пет година након 65. године, очекује се да ће АБ у наредним деценијама постати један од доминантних узрока морталитета у старијој животној доби. Епидемиолошки подаци показују да једна од три особе старије од 85 година развије АБ, док се предвиђа да ће се број особа у овој старосној групи до 2050. године утростручити (179). У Сједињеним Америчким Државама, процењује се да тренутно 7,2 милиона особа старијих од 65 година живи са Алцхајмеровом деменцијом, а број оболелих би могао порасти на 13,8 милиона до 2060. године, ако се не развију медицинска решења за превенцију или лечење АБ. Према службеним подацима, у 2022. години регистровано је 120.122 смртних случајева због АБ, чиме ова болест заузима место једног од водећих узрока смрти у САД. Од 2000. до 2022. године, док су смртни случајеви због срчаних болести, можданог удара и HIV-а опали, број смртних случајева због Алцхајмерове болести повећао се за више од 142%. С обзиром на све наведено, Алцхајмерова болест данас се убраја међу водеће узроке морбидитета и морталитета у индустријализованим земљама, са све већим утицајем на породице, здравствени систем и друштво у целини (179).

Алцхајмерову болест је први описао немачки неуролог Алојз Алцхајмер почетком 20. века, на основу клиничких и патолошких налаза код 51-годишње пацијенткиње. Прве знаке болести је уочила породица и они су се огледали у проблемима са краткорочним памћењем, говором, распознавањем времена и простора, као и потешкоће у апстрактном размишљању и доношењу одлука. Алцхајмер је пратио пацијенткињу око пет година, до њене смрти, када је извршена аутопсија и откривено драматично смањење кортикалног волумена, дегенерацију неурона, као и присуство неурофибриларних клубади и сенилних плакова, који су постали патохистолошки маркери болести. Он је такође запазио и друге симптоме болести, као што су промене

личности, брзе промене расположења, губитак иницијативе, повећана потреба за спавањем и губитак интересовања за свакодневне активности. Опис АБ у медицинској литератури објављен је 1907. године, а име болести је установљено 1910. године (180).

Етиологија спорадичне Алцхајмерове болести је и даље недовољно разјашњена. Познати су фактори ризика који доприносе обољевању који укључују оне на које можемо утицати (кардиоваскуларне болести, шећерна болест, гојазност, повишен ЛДЛ холестерол, депресија, социјална изолација, траума главе, оштећење вида и слуха) и они који нису подложни променама и односе се на старост, женски пол и генетску предиспозицију (181). Наследни облици Алцхајмерове болести су ретки и преносе се аутозомно доминантно, описују се три гена повезана са овим типом болести: амилоид прекурсор протеин (APP) ген (хромозом 21), пресенилин-1 (PSEN-1) ген (хромозом 14) и пресенилин-2 (PSEN-2) ген (хромозом 1) (182). Битно је напоменути да полиморфизам АРОЕ гена, а посебно АРОЕ epsilon4, показује снажну повезаност за појаву Алцхајмерове болести. Наиме, код поремећаја синтезе АРОЕ, који се у ЦНС синтетишу у астроцитима, долази до акумулације холестерола и индукције бета-секретазног пута и нагомилавања амилода бета-42 (183). Један од фактора ризика за настанак АБ је оксидативни стрес у ЦНС. Наиме, закључено је да као последица наведеног процеса у ЦНС-у долази до липидне пероксидације и формирања потенцијалног проинфламаторног једињења 4-хидроксинонена, који доводи до формирања слободних кисеоничних радикала, а њихово присуство изазива депозицију амилоида-бета (Аβ) и формирање неурофибриларних нити (184).

Патофизиолошки, постоје два битна момента карактеристична за АБ. Један је екстрацелуларно нагомилавање амилоидних плакова, а други формирање интрацелуларних неурофибриларних клубади. Први се састоје од Аβ пептида 40 (састоји се од 40 аминокиселина) и Аβ пептида 42 (састоји се од 42 аминокиселине), док други настају од хеликалних филамената хиперфосфорилисаног тау протеина. Наведене патофизиолошке промене почињу годинама пре првог клиничког испољавања болести (182).

Амилоидна хипотеза и даље представља централни патофизиолошки оквир у разумевању Алцхајмерове болести и главни фокус савремених терапијских приступа. Према овом моделу, иницијална и неопходна акумулација Аβ пептида представља први корак у низу патолошких догађаја, који покреће каскаду процеса укључујући агрегацију фосфорилисаног тау протеина у неуронима и прогресивну неуродегенерацију, што на крају доводи до когнитивних симптома. Амилоидна хипотеза је први пут формулисана 1992. године, иако је од тада више пута прерађивана и критички преиспитивана. Главна замерка је да сложени, старосно зависни поремећај као што је АБ не може бити потпуно објашњен линеарним, једно-димензионалним моделом. Међутим, присталице ове хипотезе и даље сматрају да су централни и иницијални кораци болести управо вођени акумулацијом Аβ пептида. У светлу недавних клиничких резултата са анти-амилоидним антителима, поново је покренута дебата о клиничкој значајности оваквог приступа, ефектима уклањања Аβ пептида и релевантности саме амилоидне хипотезе као концепта. Патофизиологија АБ остаје изразито комплексна и обухвата више међусобно повезаних путева, као што су запаљење, исхемија, ексцитотоксичност, поремећај енергетског метаболизма и оксидативно оштећење, који заједно доприносе прогресивном губитку неурона (185).

Савремени концепти патогенезе укључују и недавно предложени пробабилистички модел Алцхајмерове болести, који не одбацује амилоидну хипотезу, већ препознаје постојање различитих подтипова болести, у којима амилоидна патологија нема исту заступљеност нити узрочни значај. Овај приступ је нарочито релевантан за спорадичне форме Алцхајмерове болести које нису повезане са АРОЕ ε4 генотипом, где стохастички фактори и сложене интеракције између амилоидне и тау патологије могу имати водећу улогу у настанку болести. Имплицитна порука овог модела је да варијабилност клиничке презентације и индивидуални ризик за развој болести представљају резултат сложеног међудејства генетских, молекуларних и случајних фактора, што наглашава потребу за развојем индивидуализованих стратегија превенције и алтернативних терапијских циљева, посебно код спорадичне Алцхајмерове болести (186).

У клиничкој слици код далеко највећег броја пацијената иницијални поремећај је оштећење краткорочног памћења, а даљом еволуцијом болести долази до оштећења дугорочног памћења. Карактеристично је да се ради о болести старије животне доби, те да инциденца болести расте са годинама старости (182). Обзиром да се ради о неуродегенеративној болести, долази до оштећења и других когнитивних функција (апстрактног мишљења, говора, оријентисаности, егзекутивних функција, читања, писања) (187). Услед прогресије болести може доћи до екстрапирамидалних поремећаја, као што су ригидитет, брадикинезија, поремећај хода и држања (111). Такође, могу се појавити и психијатријски поремећаји по типу депресије, анксиозности, а у тежим случајевима и психоза (182).

У дијагностици и раном препознавању, пре свега, хетероанамнеза има веома велики значај, обично укућани и блиски сродници наводе појаву наведених знакова карактеристичних за АБ. Потребно је спровести неурокогнитивно структурисано испитивање, чиме се се добија увид у когнитивни статус пацијента што је битно при постављању дијагнозе, али и при праћењу тока болести и одговора на терапију. Битан критеријум за постављање дијагнозе је и магнетна резонанца (MR) мозга, где се у ранијим стадијумима болести може видети хипокампадна склероза, док се у каснијим стадијумима болести види кортикална и субкортикална атрофија мозга, односно редукција волумена и изравнани гируси церебралног кортекса (111). Позитронском емисионом томографијом (PET) мозга може се *in vivo* видети нагомилавање Аβ у мозгу (182). Даље, испитивањем ЦСТ на протеине Аβ 42, укупни и фосфорилисани тау протеин постиже се рана и тачна дијагноза АБ (182).

У последњих неколико година остварен је велики напредак у постављању преклиничке и ране дијагнозе Алцхајмерове болести захваљујући развоју нових биомаркера, како у ликвору, тако и у крви. Ови нови тестови, који укључују мерење одређених облика фосфорилисаног тау (нпр. p-tau217) и односа β-амилоид 1-42/1-40 у циркулацији, показују високу корелацију са традиционалним PET и ЦСТ биомаркерима и омогућавају дијагнозу много раније, често пре јасно испољених когнитивних симптома. Тако су одобрени и први крвни тестови за помоћ у дијагностици АБ, који мере ове протеине у плазми са високим степеном тачности у односу на златне стандарде као што су PET и ликворски тестови. Поред тога, најновији радови истичу да су биомаркери данас основни алат у клиничким истраживањима, дијагностици и праћењу терапијског одговора. Развој високосензитивних платформи за анализу ЦСТ Аβ42, T-tau и p-tau омогућава прецизно мерење ових протеина, док крвни биомаркери

представљају скалабилну, мање инвазивну и економски исплативу алтернативу. Ново предложена АТН (*A β deposition/Tau/Neurodegeneration*) шема омогућава дефинисање биолошког статуса АБ, пружајући заједнички језик за истраживаче и повезујући биохемијске и сликовне биомаркере. Ово отвара пут ка бољем разумевању почетка и развоја болести и омогућава имплементацију дијагностичких приступа и будућих терапија (188).

Актуелна терапија подразумева употребу антагониста НМДА рецептора, најпознатија активна супстанца мемантин, и инхибитора холинестеразе, где спадају донепезил, галантамин и ривастигмин. Остала терапија је симптоматска. Психијатријско лечење и терапија (антидепресиви, анксиолитици или антипсихотици) се уводе при појави психијатријских симптома и знакова (депресија, анксиозност и психоза) (182).

Данас постоје иновативне терапије које могу да мењају ток Алцхајмерове болести: развијена су моноклонска антитела на А β (*aducanumab, lecanemab, donanemab*), која су прва добила одобрења од регулаторних тела и представљају лекове дизајниране да циљају саму патофизиологију болести. Ове терапије показују способност да смање амилоидни терет у мозгу и умерено успоре клиничку прогресију у раним фазама АБ, уз обавезну потврду амилоидне патологије преко биомаркера (РЕТ или ЦСТ) и пажљиво праћење због могућих абнормалности у сликовним дијагностичким методама повезаних са амилоидом (*Amyloid-Related Imaging Abnormalities – ARIAs*), нарочито код носилаца АРОЕ $\epsilon 4$ алела. Анализе биомаркера указују и на повољне ефекте на њихово смањење, укључујући смањење фосфорилисаног тау и маркера астроглијалне повреде, што потврђује да терапија делује на саме патофизиолошке механизме. Поред тога, у току су и истраживања генетичких терапија, са обећавајућим резултатима у раним фазама студија. Први *EU/US Clinical Trials in Alzheimer's Disease (CTAD) Task Force* одржан у октобру 2024. године наглашава значај генетске манипулације, мониторинга, тајминга терапије и укључивања пацијената у дизајн студија, што заједно са развојем биомаркера и раним дијагностичким приступима отвара пут ка прецизној неурологији и мултимодалним стратегијама које циљају тау, неуроинфламацију и васкуларне поремећаје. Континуирана интердисциплинарна сарадња убрзаће развој неурогенетске терапије (189).

1.11 АЛЦХАЈМЕРОВА БОЛЕСТ И ДНЕА(S)

Истраживања неуродегенеративних болести све више указују на значај неуростероида, хормона који се у ЦНС-у синтетишу *de novo* из холестерола или метаболизмом прекурсора из периферне циркулације. Неуростероиди критично регулишу функције мозга током целог живота, утичући на неуропластичност, синаптичку модулацију, неурогенезу, когнитивне функције и емоционалну регулацију, а њихова концентрација у нервном систему није зависна од стероидогених жлезда нити транспорта преко крвно-моздане баријере (190).

Алцхајмерова болест почиње годинама пре појаве првих симптома и, у клиничкој пракси, дијагноза се најчешће постави веома касно, што доводи до значајно смањене ефикасности медикаментозне терапије (57). Из тог разлога је веома битно открити клиничке и биохемијске параметре, биомаркере, који би омогућили раније и поузданије постављање дијагнозе. Рана дијагноза је важна ради што ранијег започињања терапије, нарочито нових терапија од којих се очекује да би имале потенцијал да промене ток

болести. Један од тих параметара би могао бити DHEA(S). У неким студијама се закључује да је ниво серумског DHEA(S) нижи код АБ пацијената у односу на здраве испитанике исте старосне доби (191). Тако се и у једној студији наводи да смањена серумска концентрација DHEA-S може бити важан индикатор за АБ, али и да коришћење DHEA-S као дијагностичког параметра захтева додатне студије (192).

Доказано је да DHEA(S) делује као алостерички модулатор рецептора А за гама-аминобутерну киселину (GABA_A) и то као антагонист (193), те на тај начин побољшава когницију и меморију (194), обзиром на улогу GABA у ацетил-холин (ACh) систему и чињеницу да је поремећај когниције у АБ једним делом узрокован поремећајем ACh синтезе и активности холин ацетилтрансферазе, као последица неуронске дегенерације, поготово у кортексу и хипокампусу, што корелише са количином β-амилоидних плакова (195). Активација холинергичких рецептора мускааринског типа доводи до фосфорилације тау протеина, што коначно доводи до формирања неурофибриларних нити (195). DHEA(S) утиче на неуронску пластичност и побољшава преживљавање неурона. Многе студије описују неуропротективно, антиоксидативно и антиинфламаторно дејство DHEA(S) (196, 197).

Описано је да поремећен однос кортизол/DHEA може бити удружен са поремећајем когнитивне функције (198), те да неуропротективно својство DHEA(S) може бити последица његовог анти-глюкокортикоидног дејства (168). DHEA(S) може утицати на когнитивне функције модулацијом инфламаторних механизма (199), обзиром да старошћу узрокован пад DHEA(S) може довести до повишења проинфламаторних цитокина, узрокујући неуроинфламацију и последичну неуродегенерацију. Неке студије наводе позитиван утицај DHEA на гликемију и инсулинемију, а обзиром да хиперинсулинемија, хипергликемија и дијабетес могу да доведу до когнитивног поремећаја и фактори су ризика за АБ (200), ово може бити још један потенцијални механизам утицаја DHEA(S) на когнитивне функције и АБ. Неке студије пријављују удруженост когнитивног пада са ниским нивоом DHEA-S (201), док друге наводе обрнуту корелацију (202), а постоје студије које негирају повезаност DHEA-S и когнитивне функције (203).

Post-mortem испитивање мозга оболелих од АБ указује на повишен DHEA у неколико региона мозга, укључујући префронтални кортекс и највећу концентрацију нађену у хипокампусу. Тај повишен ниво DHEA може бити последица присутног Аβ и оксидативног стреса и у складу с тим може бити адаптивни механизам мозга. Такође, нађен је повишен DHEA у ЦСТ код АБ пацијената, на супрот његовој сниженој концентрацији у серуму (204). Треба напоменути да постоје студије са супротним закључком у виду снижене концентрације DHEA-S у мозгу и ЦСТ оболелих од АБ, што је у негативној корелацији са концентрацијом хиперфосфорилисаног тау протеина у хипоталамусу (205).

Експерименти у култури ћелија показују да DHEA(S) може утицати на метаболизам APP, чија дисрегулација води акумулацији Аβ плакова (206). Такође, претпоставља се да DHEA-S испољава протективну улогу везано за токсичност узроковану Аβ протеином, што чини инхибицијом Аβ-индуковане елевације преко сигма-1 рецептор-посредоване модулације PI3K-Akt-mTOR-p70S6k сигнала (86). DHEA(S) може мењати фосфорилацију тау протеина утицајем на одржавање редокс хомеостазе (87). Когнитивни поремећај је главна карактеристика АБ, а виши ниво серумског DHEA-S је повезан са бољим когнитивним перформансама. Тако се у једној студији наводи

позитивна корелација серумског DHEA-S са бољом радном меморијом (207). У неким *in vitro* студијама и студијама на анималном моделу, показано је да DHEA може деловати као неуротрофин везујући се за рецепторе за неуронски фактор раста (NGF) и да може заштитити неуроне од апоптозе (208), као и да може утицати на појачану секрецију IGF-1 и на тај начин деловати неуропротективно (209). Такође, DHEA потенцира синаптичку ефикасност и неурогенезу преко сигма-1 рецептора у хипокампау дендритима (210).

АБ и мулти-инфарктна деменција (МИД) релативно су чести код старије популације. Неки докази показују да АБ настаје услед оштећења хипокампуса изазваног слободним радикалима, што резултира повећаном пероксидацијом липида и променама у механизму одбране од слободних радикала (211). Студије на животињама које користе централно примењен бета25-35-амилоидни пептид као модел за АБ показале су да примена DHEA смањује стопу опадања когнитивних функција обично повезаних са увођењем овог протеина (212). Поред тога, постоје *in vitro* добијени подаци који упућују да DHEA може смањити ову штету изазвану слободним радикалима (213). Начин на који се пружа та заштита тек треба да се утврди у потпуности. Поред тога, чини се да је употреба DHEA *in vivo* ограничена јер су дозе биле супрафармаколошке (8).

Већ смо поменули да се у литератури срећу претпоставке да употреба DHEA може одложити ефекте старења и Алцхајмерову болест (214), те да је смањена концентрација DHEA-S у плазми описана је код пацијената са Алцхајмеровом болешћу у поређењу са старосно усаглашеним контролама (215). У једној студији је показано да смањење уноса калорија може умањити ризик од АБ код особа које носе АРОЕ $\epsilon 4$ (216). Људи са АРОЕ $\epsilon 4$ су вулнерабилнији за АБ у ранијем животном добу (217).

Високи нивои DHEA повезани су са нижим односом кортизол/DHEA, а ово је предложено као механизам који спречава опадање когнитивних функција код ових особа (218). Међутим, резултати нису доследни. Једна студија са 35 пацијената са АБ није пронашла разлику у нивоима DHEA у поређењу са контролама усклађеним по полу и старости (219). Уз то, подаци који сугеришу снижене нивое DHEA код особа са органском болешћу мозга су у супротности са новијом студијом која је утврдила повишене нивое DHEA код пацијената са АБ и МИД (220). Низак ниво DHEA-S пре него DHEA може бити узрок ових деменција. У студији која је анализирала 40 старијих испитаника са АБ или васкуларном деменцијом и њиховим контролама прилагођеним годинама, серумске концентрације DHEA нису се значајно разликовале (201). Међутим, испитаници са деменцијом имали су ниже концентрације DHEA-S у серуму и нижи однос DHEA-S/DHEA у поређењу са нормалним контролама.

Здраво старење често прати пад когнитивне способности који не задовољава критеријуме за деменцију, названо когнитивно оштећење повезано са старењем (енгл. *AAMI – Age-associated memory impairment*). Ово когнитивно опадање подразумева промене у радној меморији, епизодичном памћењу, егзекутивним способностима који се делимично одржавају од стране префронталног кортекса и хипокампуса. Како се хелијске промене повезане са годинама у овим областима могу смањити естрогеном, губитак DHEA(S) везан за старост може додатно погоршати губитак полних стероида из гонада повезан са годинама, тако потенцирајући дефицит у овим меморијским доменама виђен у старијој животној доби. Неки докази упућују на то да хормонска супституциона терапија (ХСТ) која укључује естроген може смањити когнитивни пад,

посебно код жена у ризику од развоја АБ. Ови резултати и даље су контроверзни, јер су друге студије са ХСТ, укључујући и студију Женске здравствене иницијативе, показале нулте ефекте или негативне утицаје ХСТ на пад когнитивних способности. Без обзира на то, терапија естрогенима носи са собом и повећан ризик за малигнитет дојке. Супротно томе, ДНЕА(S) не показује исте пролиферативне ефекте на ткиво карцинома дојке као естроген, али се у неким периферним ткивима може претворити у естроген. Сходно томе, вероватно је да суплементација ДНЕА(S) може понудити неке исте користи као супституција естрогена, али са смањеним ризиком (221).

Сагледавајући клиничке, експерименталне и епидемиолошке податке, ДНЕА и његов сулфатни облик ДНЕА-S се истичу као важни неуроактивни стероиди са потенцијалном улогом у модулацији когнитивних функција и патофизиолошких механизма Алцхајмерове болести. Иако су резултати делимично контрадикторни, бројне студије указују на повезаност поремећаја ДНЕА(S) хомеостазе са неуроинфламацијом, оксидативним стресом и неуродегенеративним процесима. Даља истраживања улоге ДНЕА-S као биомаркера и потенцијалног терапијског модулятора могу пружити нове увиде у патогенезу АБ и допринети унапређењу клиничког приступа пацијентима (222).

2. ХИПОТЕЗЕ И ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

Примарна хипотеза истраживања:

Пацијенти оболели од Алцхајмерове деменције имају нижи ниво серумског DHEA-S у поређењу са когнитивно очуваним испитаницима контролне групе, усклађене по старости, полу и степену образовања.

Секундарне хипотезе:

1. Нивои серумског DHEA-S показују негативну повезаност са тежином деменције, степеном когнитивног оштећења и постигнућима у појединачним когнитивним доменима.
2. Испитаници оболели од АБ имају већи јутарњи однос кортизол/DHEA-S у односу на контролну групу когнитивно очуваних испитаника истог пола и старосне доби.

Главни циљ рада је да се утврди да ли постоји статистички значајна разлика у нивоима серумског DHEA-S код оболелих од Алцајмерове болести у односу на контролну групу когнитивно очуваних испитаника усклађену по животној доби, полу и степену образовања.

Појединачни циљеви истраживања:

1. Испитивање нивоа серумског DHEA-S код оболелих од АБ и контролне групе здравих испитаника.
2. Испитивање когнитивног статуса код оболелих од АБ и контролне групе здравих испитаника.
3. Испитивање степена когнитивног оштећења и функционалне онеспособљености оболелих од АБ.
4. Испитивање односа кортизол/DHEA-S у серуму код оболелих од АБ и контролне групе здравих испитаника.
5. Утврђивање повезаности нивоа серумског DHEA-S са тежином когнитивног оштећења и оштећењем у појединачним когнитивним доменима код оболелих од АБ.
6. Утврђивање повезаности односа кортизол/DHEA-S са присуством и тежином когнитивног оштећења и оштећењем у појединачним когнитивним доменима.
7. Утврђивање повезаности односа индекса инсулинске резистенције (*Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance, HOMA-IR*, параметар који израчунавамо из гликемије наше и инсулинемија наше) и DHEA-S (*HOMA-IR/DHEA-S*) са присуством и тежином когнитивног оштећења.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1 ДИЗАЈН ИСТРАЖИВАЊА

Клиничка студија је спроведена у Клиници за неурологију Војномедицинске академије (ВМА). Пацијенти и/или њихови неговатељи су пре укључивања у студију потписали образац сагласности за учешће у складу са важећом регулативом Добре клиничке праксе, који је претходно одобрен од стране Етичког одбора ВМА (бр. одлуке 52/2022 од 10.11.2022.г.) и Етичког одбора Медицинског факултета ВМА, Универзитета одбране у Београду (бр. 5719-1 од 16.12.2022.г. бр. одлуке 1/3/2022).

Студија је спроведена као клиничка студија пресека.

3.2 ИСПИТИВАНА ПОПУЛАЦИЈА

Истраживање је обухватило 70 оболелих испитаника старости преко 60 година са дијагнозом клинички вероватне Алцхајмерове болести (АД), утврђене према НИА-АА критеријумима из 2011. године (223), уз средњи ниво доказа за дијагнозу АД, допуњен клиничким критеријумима и позитивним неуроимицинг налазима.

Контролну групу чинило је 57 здравих испитаника који нису имали субјективне нити објективне когнитивне сметње, а који су били уједначени са групом оболелих по основним социодемографским карактеристикама (пол, године старости и степен образовања). Код испитаника из контролне групе је искључена дијагноза деменције на основу анамнестичких података, увида у медицинску документацију, као и спроведеног МоСА тестирања.

Сви испитаници били су истог етничког порекла и регрутовани су међу пацијентима који су се лечили у Клиници за неурологију ВМА.

3.3 КРИТЕРИЈУМИ ЗА ИСКЉУЧИВАЊЕ

Искључујући критеријуми истраживања за групу оболелих су:

1. испитаници са дијагнозом деменције другог порекла;
2. друга акутна и хронична неуролошка и психијатријска обољења;
3. повреде главе;
4. изражене сметње вида, слуха и говора;
5. проблеми са моторном активношћу доминантне руке (пареза, плегија);
6. болест надбубрежне жлезде, тешка системска болест, малигна болест;
7. нерегулисани метаболички поремећаји и витаминске дефицијенције;
8. употреба лекова који могу утицати на ниво DHEA-S (кортикостероиди, андрогени, естрогени);
9. конзумирања алкохола, психоактивних супстанци.

Искључујући критеријуми за контролну групу:

1. испитаници са дијагнозом деменције;
2. друга акутна и хронична неуролошка и психијатријска обољења;
3. повреде главе;
4. изражене сметње вида, слуха и говора;
5. проблеми са моторном активношћу доминантне руке (пареза, плегија);
6. болест надбубрежне жлезде, тешка системска болест, малигна болест;
7. нерегулисани метаболички поремећаји и витаминске дефицијенције;
8. шећерна болест (*diabetes mellitus*) тип 1 и тип 2;
9. употреба лекова који могу утицати на ниво DHEA-S (кортикостероиди, андрогени, естрогени);
10. конзумирања алкохола, психоактивних супстанци.

3.4 КЛИНИЧКО ИСПИТИВАЊЕ

Након укључивања у истраживање, са свим испитаницима, као и њиховим неговатељима у случају оболелих од АБ, обављен је структурисани интервју. На овај начин добијени су социодемографски подаци о болесницима (пол, старост, образовање и брачни статус) и подаци о потенцијално штетним навикама, као и информације о другим обољењима, за шта је коришћена и медицинска документација.

За групу оболелих од АБ прикупљени су подаци о самом току болести: старост на почетку болести (дефинисана као године старости када су прогресивни когнитивни и бихејвиорални симптоми први пут примећени од стране неговатеља), старост у моменту постављања дијагнозе и трајање болести, као и додатни подаци о клиничким карактеристикама болести из медицинске документације.

Сви испитаници су пружили податке из личне анамнезе у вези са факторима ризика за развој АБ. Питања су обухватала присуство: кардиоваскуларне болести, артеријске хипертензије, исхемијске болести срца, аритмије, *diabetes mellitus* тип 1, *diabetes mellitus* тип 2, хипотиреоидизма, хипертиреоидизма, хиперлиппротеинемичке, физичке неактивности, гојазности, пушења цигарета, конзумирања алкохола, повреде главе и раније депресије као и подаци у вези са хередитетом обољевања од деменције.

Узорковање крви је извршено свим испитаницима у јутарњим сатима, наташте након 12 сати гладовања, за шта је испитаницима претходно дато упутство. Да је адекватно спроведено наведено гладовање вербално је потврђено лаборанту пре узимања узорака крви. Лабораторијско тестирање је спроведено у Институту за биохемију ВМА.

Након узимања узорака крви, спроведено је клиничко тестирање. Свим испитаницима је од стране истог неуролога обављен клинички неуролошки преглед и когнитивно тестирање.

3.5 ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СУ МЕРЕНЕ У СТУДИЈИ

1. Базална концентрација ДНЕА-S у серуму је одређивана из узорка венске крви узетог из кубиталне вене ујутру око 08:00 часова ЕЦЛИА методом (*Cobas E611 Roche*) у Институту за биохемију ВМА. Узорак серума је након центрифугирања крви био чуван на температури од -20 степени °С.

2. Базална концентрација кортизола у серуму је одређивана из узорка венске крви узетог из кубиталне вене ујутру око 08:00 часова ЦЛИА методом (*Unicell DXI 800, Beckman Coulter*) у Институту за биохемију ВМА. Узорак серума је након центрифугирања крви био чуван на температури од -20 степени °С.

3. Базална концентрација инсулина у серуму је одређивана након 12 сати гладовања, из узорка венске крви узетог из кубиталне вене ДЦЛИА методом (*Advia Centaur Siemens*) у Институту за биохемију ВМА. Узорак серума је након центрифугирања крви био чуван на температури од -20 степени °С.

4. Базална концентрација глукозе у серуму је одређивана након 12 сати гладовања, из узорка венске крви узетог из кубиталне вене методом спектрофотометрије (*Advia 1800 Siemens*) у Институту за биохемију ВМА. Узорак серума је након центрифугирања крви био чуван на температури од -20 степени °С.

5. Индекс инсулинске резистенције (*Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance, HOMA-IR*, параметар који се израчунавао из гликемије наше и инсулинемије наше по формули: $HOMA-IR = \text{гликемија наше (mmol/L)} \times \text{инсулинемија наше (mU/L)} / 22,5$).

3.6 ТЕСТОВИ ЗА ПРОЦЕНУ КОГНИТИВНОГ СТАТУСА

Мини-Ментал тест (енгл. *Mini Mental State Examination, MMSE*) (224) је првобитно осмишљен као тест за процену тежине деменције, али се као једноставан и кратак тест, користи веома често и у другим обољењима у неурологији и психијатрији, за брзу оријентацију о когнитивном статусу болесника. Састављен је од 11 једноставних питања и укупни скор износи 30 бодова. Појединачним питањима се испитују различити когнитивни аспекти: оријентација у времену и простору, непосредно упамћивање и понављање три речи, серијско одузимање, одложено присећање три речи из задатка непосредног упамћивања, разумевање и извршавање троструког вербалног налога, именовање два предмета, понављање сложене говорне фразе, читање и извршавање написаног налога, писање реченице, прецртавање слике укрштених петоуглова. Максималан скор је 30 поена. Скор од 25 и више поена се сматра нормалним. Нижи сумациони скор, указује на већи степен когнитивног оштећења. Когнитивни дефицит се степенује као: благи (20–24), умерени (11–19), тешки (0–10).

У нашем истраживању ММСЕ тест је био примењен код испитаника оболелих од АБ као тест процене тежине когнитивног оштећења према горе наведеном критеријуму.

Монтреалска процена когнитивних функција (енгл. *Montreal Cognitive Assessment, MoCA*) (225) је тест који има бољу осетљивост за детекцију благог когнитивног поремећаја, вредност од 26 од укупно 30 поена има сензитивност од 90% и

специфичност од 87% у постављању дијагнозе благог когнитивног поремећаја. Овај тест уједно омогућава процену више когнитивних домена. Појединачни задаци и домени обухваћени тестом су следећи: Визуопросторне и извршне функције (копирање коцке, тест трасирања путање, цртање сата: бројеви, положај казаљки и форма); Именовање (идентификација три животиње); Пажња (низ цифара унапред и уназад, серијско одузимање, регистровање слушног стимулуса „А“ слово); Језик (понављање две сложене реченице, вербална флуентност); Апстрактно мишљење (објашњавање сличности између парова речи); Одложено присећање (спонтано призивање пет речи након одлагања, без подсећања); Оријентација (време и простор). Сваки се домен скорује, а укупни резултат износи максимално 30 поена. Резултат ≥ 26 се сматра да је у границама нормалног. Код испитаника са ≤ 12 година формалног образовања, укупном резултату је додаван један поен, у складу са упутствима аутора теста уз употребу званично валидиране српске верзије МоСА теста, доступне на платформи www.mocatest.org.

Поред укупног резултата МоСА теста, у овом истраживању израчунати су и индекси скорови по когнитивним доменима, у складу са алгоритмом описаним у литератури (226). Ови индекси омогућавају детаљнију процену специфичних когнитивних функција обухваћених МоСА тестом, уз дефинисане распоне поена по сваком домену.

Индекс меморије мерен је се на основу броја речи које је испитаник призвао у три фазе – самостално, уз категоријски подстицај и путем вишеструког избора – при чему су одговори различито бодовани у складу са тежином задатка (3 поена по речи за одложено слободно призивање, 2 поена по речи за призивање уз категоријски подстицај, 1 поен по речи за препознавање у вишеструком избору). Укупан распон је 0 до 15 поена.

Индекс извршних функција обухватао је задатке: трасирање путање, цртање сата, памћење цифара, регистрација слушног стимулуса, серијско одузимање по 7, вербалну флуентност и апстрактно мишљење. Укупан опсег износи од 0 до 13 поена;

Визуопросторни индекс састојао се од задатака: копирање коцке, цртање сата и именовање, у распону од 0 до 7 поена;

Језички индекс обухватао је: именовање, репетицију реченица и вербалну флуентност, са распоном од 0 до 6 поена;

Индекс пажње укључивао је: памћење цифара, регистровање слова „А“, серијско одузимање, репетицију реченица и речи из регистрационих покушаја, у укупном опсегу од 0 до 18 поена;

Индекс оријентације укључивао је све ставке оријентације из МоСА теста (датум, место, време), у распону од 0 до 6 поена.

Израчунати индекс скорови су коришћени као допунска мера за детаљну анализу когнитивног профила испитаника по појединачним доменима. Начин бодовања и израчунавања индекса преузет је у складу са протоколом (226).

У нашем истраживању МоСА тест је био примењен код свих испитаника. Због боље сензитивности за детекцију благог когнитивног поремећаја, у контролној групи здравих

испитаника служио је као мера процене присуства когнитивног оштећења, које је представљало искључујући критеријум (вредност < 26). У групи оболелих од АБ, на основу овог теста су била доминантно процењивана постигнућа у појединачним доменима когниције.

Тест цртања сата (енгл. *Clock Drawing Test, CDT*) примењен је као део когнитивне процене због своје једноставности, брзе примене и дијагностичке вредности. Ради се о широко коришћеном скрининг алату за откривање когнитивних поремећаја, посебно деменције и блажих облика когнитивног оштећења. CDT омогућава процену више когнитивних домена истовремено, укључујући визуопросторну организацију, извршне функције, планирање, апстрактно мишљење и концептуално разумевање времена (227–229).

Тест је изведен на следећи начин: испитанику се да упутство да нацрта аналогни сат који показује време „11:10“, укључујући облик сата, све бројеве и казаљке. Оцењивање је спроведено на основу проширене скале од 0 до 5 поена, према следећим критеријумима: 5 поена – потпуно исправно: затворен круг, приказ свих бројева, правилно распоређени бројеви, уцртане казаљке, тачно позициониране казаљке; По 1 поен се одузима за изостанак сваког дефинисаног елемента; 0 поена – задатак није изведен или цртеж није интерпретабилан.

Истраживања показују да CDT има добру сензитивност и специфичност за детекцију деменције, посебно када се користи у комбинацији са другим когнитивним тестовима. Његова сензитивност се у појединим студијама креће од 76% до 85%, док је специфичност између 81% и 86%, у зависности од критеријума бодовања (227–229).

Због једноставне примене и добре дијагностичке вредности, CDT је широко коришћен у клиничкој пракси и примарној здравственој заштити као скрининг инструмент за когнитивно опадање.

У нашем истраживању CDT је посебно анализиран.

Скала за клиничку процену деменције (енгл. *Clinical Dementia Rating Scale, CDR*) (230) је најчешће коришћена скала за оцењивање тежине болести, стадијума деменције. Путем семи-структурисаног интервјуа који испитивач води са неговатељем и потом са болесником, процењује се 6 когнитивних домена (памћење; оријентација; способност расуђивања и решавања проблема; функционисање у свакодневним активностима и код куће; способност вођења рачуна о себи). Свака испитана когнитивна категорија се скорује од 0 – без когнитивног поремећаја до 3 – тежак когнитивни поремећај. CDR скала се може изразити глобалним скором или укупним збиром испитиваних категорија (енгл. *sum of boxes, SB*). Глобални скор се креће од 0 до 3. Скор 0 – без когнитивног поремећаја; 0.5 – благи когнитивни поремећај, 1 – почетна деменција; 2 – деменција средњег степена; 3 – изражена деменција. CDR-SB збир може износити 0–18. У сваком случају, што је већи скор, степен деменције и тежина оштећења је већа.

CDR тест се у нашој студији користио у групи оболелих од АБ за оцену тежине, деменције изражене глобалним скором и укупним збиром кроз евалуацију когнитивног, бихејвиоралног и функционалног домена.

3.7 СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

Величина узорка израчуната је на основу формуле за израчунавање величине узорка за разлику аритметичких средина две групе.

За израчунавање величине узорка коришћени су следећи параметри:

- моћ студије $1 - \beta = 0.8$;
- ниво грешке $\alpha = 0.05$;
- просечна вредност испитиваног параметра у експерименталној групи 2.11;
- просечна вредност испитиваног параметра у контролној групи 2.46;
- стандардна девијација у обе групе 0,42.

За ниво грешке $\alpha = 0.05$ и моћ студије 0.8, 24 пацијента по испитиваној групи (укупно 48) имају 80% моћ да докажу статистички значајну разлику између група од 0.35 (2.11 vs. 2.46, са заједничком СД 0.42) DHEA-S користећи двосмерни т-тест.

Величина узорка је израчуната на основу података из рада *Aldred & Meccoci* (231).

У овој студији су коришћене дескриптивне и аналитичке статистичке методе. Од дескриптивних су коришћени апсолутни и релативни бројеви, мере централне тенденције (аритметичка средина, медијана) и мере дисперзије (стандардна девијација, стандардна грешка, перцентили). Од аналитичких статистичких метода су коришћени тестови разлике и анализа повезаности. Тестови разлике који су се користили били су параметарски (т-тест за зависне и независне узорке, АНОВА) и непараметарски (хи-квадрат тест, Mann-Whitney U тест, Kruskal Wallis тест). За анализирање повезаности су коришћене Пирсонова и Спирманова корелација (у зависности од типа података и расподеле). За испитивање повезаности и моделовање односа зависне са једном или више независних променљивих коришћена је линеарна регресиона анализа. За анализу сензитивности коришћена је анализа РОК криве са граничним вредностима и одређивањем сензитивности и специфичности за одређену граничну вредност.

Резултати су приказани текстуално, табеларно и графички. Изабрани ниво значајности, односно вероватноћа грешке првог типа, износи 0,05. Сви подаци су обрађени у СПСС 20.0 (ИБМ корпорација) софтверском пакету.

4. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

4.1 СОЦИОДЕМОГРАФСКЕ И КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА СА ДЕМЕНЦИЈОМ И КОНТРОЛНЕ ГРУПЕ

У студији је укупно анализирано 70 или 55,1% испитаника са деменцијом од укупног броја учесника у студији и 57 или 44,9% испитаника у контролној групи. У односу на пол није нађена статистички значајна разлика између контролне групе и групе пацијената са деменцијом (Табела 2). Међутим статистички значајна разлика је нађена у годинама старости, па је група са деменцијом била старија у просеку око 4 године у односу на контролну групу, што нема клиничког значаја.

У односу на образовање није нађена значајна разлика па је у обе групе највише било испитаника са 9 до 16 година образовања (Табела 2). Анализом животног окружења нађена је значајна разлика, па је највише испитаника у обе групе било који живе са породицом, али је овај удео био око 13% већи у групи са деменцијом. Статистички значајна разлика нађена је и у брачном статусу, тако да је код испитаника са деменцијом највише оних који су у категорији ожењених или удатих, односно удовац или удовица, док је код контролне групе опет највише у групи удатих или ожењених, али има 10,5% у групи разведених и 3,5% оних који живе у ванбрачној заједници.

Табела 2. Социодемографске и клиничке карактеристике испитаника са деменцијом и у контролној групи

	Испитаници са деменцијом	Контролна група	р вредност
Пол:			
мушкарци	37 (52,9%)	29 (50,9%)	0,965*
жене	33 (47,1%)	28 (49,1%)	
Старост, године	77,06 ± 6,00	73,19 ± 7,30	0,001#
Телесна висина; cm	166,00 (160,50-173,00)	169,00 (162,50-174,00)	0,294**
Телесна маса; kg	74,00 (63,00-80,25)	76,00 (68,00-85,00)	0,284**
Индекс телесне масе; kg/cm ²	25,40 (23,10-28,55)	26,20 (23,35-29,15)	0,467**
Образовање:			
1-8 година	7 (10,0%)	5 (8,8%)	0,449*
9-12 година	25 (35,7%)	24 (42,1%)	
13-16 година	27 (38,6%)	15 (26,3%)	
>16 година	11 (15,7%)	13 (22,8%)	
Образовање:			
1-12 година	31 (44,3%)	29 (50,9%)	0,575*
>12 година	39 (55,7%)	28 (49,1%)	
Латерализација:			
деснорукост	70 (100%)	55 (96,5%)	0,388*
леворукост	/	2 (3,5%)	
Животно окружење:			
самац	9 (12,9%)	14 (24,6%)	0,027*
са породицом	58 (82,9%)	40 (70,2%)	
старачки дом	3 (4,3%)	/	
ванбрачна заједница	/	3 (5,3%)	
Брачни статус:			
ожењен или удата	51 (72,9%)	34 (59,6%)	0,041*
удовац или удовица	17 (24,3%)	15 (26,3%)	
ванбрачна заједница	2 (2,9%)	2 (3,5%)	
разведен или разведена	/	6 (10,5%)	
Почетак симптома болест, године	72,63 ± 5,84	/	/
Постављена дијагноза, године	74,74 ± 5,61	/	/
Време до дијагнозе, године	2,29 ± 1,94	/	/

* *Chi-Square Tests*; # *Independent Samples Test*; **- *Mann-Whitney test*.

Табела 3. Коморбидитети и фактори ризика за деменцију испитинака са деменцијом и у контролној групи

	Испитаници са деменцијом	Контролна група	р вредност
Кардиоваскуларне болести	49 (70,0%)	47 (82,5%)	0,156
Артеријска хипертензија	43 (61,4%)	44 (77,2%)	0,087
Исхемијска болест срца	7 (10,0%)	13 (22,8%)	0,084
Поремећај срчаног ритма- <i>pacemaker</i>	12 (17,1%)	13 (22,8%)	0,566
Ендокринолошка обољења	34 (48,6%)	22 (38,6%)	0,344
Хипотиреоза	9 (12,9%)	8 (14,0%)	1,000
Хипертиреоза	2 (2,9%)	1 (1,8%)	1,000
Дијабетес мелитус	15 (21,4%)	/	/
Хиперлиппротеинемија	19 (27,1%)	15 (26,3%)	1,000
Повреда главе	12 (17,1%)	8 (14,0%)	0,816
Пушење:			
не	59 (84,3%)	32 (56,1%)	0,001
да	3 (4,3%)	12 (21,1%)	
бивши	8 (11,4%)	13 (22,8%)	
Конзумирање алкохола	7 (10,0%)	2 (3,5%)	0,284
Гојазност	2 (2,9%)	3 (5,3%)	0,814
Физичка неактивност	17 (24,3%)	11 (19,3%)	0,646
Фамилијарно испољавање	21 (30,0%)	8 (14,0%)	0,055

* *Chi-Square Tests*

Између испитаника са деменцијом и контролне групе нађена је значајна разлика у заступљености дијабетеса, односно дијабетес је био у око 21% случајева заступљен у групи са деменцијом. У контролној групи није било пацијената са дијабетесом, који је био и искључујући фактор у селекцији пацијената (Табела 3).

С друге стране, пушење или статус бившег пушача значајно је чешћи у контролној групи (43,9% vs. 15,7%). Други коморбидитети и фактори ризика нису показали значајну разлику у заступљености између анализираних група.

У групи испитаника са деменцијом почетак симптома болест је у просеку био са $72,63 \pm 5,84$ година, док је дијагноза постављена у просеку са $74,74 \pm 5,61$ година. Симптоми су трајали у просеку $2,29 \pm 1,94$ године до постављање дијагнозе. Укупно трајање болести код пацијената са деменцијом од почетка тегоба до момента тестирања је било три године (медијана), односно распона од 2 до 6 године.

Ако се упореди укупни МоСА скор, види се да је он значајно већи код контролне групе у односу на групу са деменцијом (Табела 4). Анализом појединачних когнитивних домена (индекс скорови) такође је показана значајна разлика, тако што су све вредности значајно веће код контролне групе. Ако се пак погледа градирање овог скорa, видимо да у групи са деменцијом највише је оних са благим и средње тешким когнитивним поремећајем, док је у контролној групи највише пацијената са нормалним налазом, а свега 24,6% са благим когнитивним поремећајем.

Табела 4. Монреалска процена когниције – МоСА скор код испитаника са деменцијом и у контролној групи

	Испитаници са деменцијом	Контролна група	р вредност
МоСА скор тотал:	16,53 ± 6,04	26,86 ± 1,55	<0,001*
26-30 нормалан налаз	/	43 (75,4%)	<0,001#
18-25 благо когнитивно оштећење/деменција	30 (42,9%)	14 (24,6%)	
11-17 умерено когнитивно оштећење/деменција	27 (38,6%)	/	
0-10 тешко когнитивно оштећење/деменција	13 (18,6%)	/	

* *Independent Samples Test*; # *Chi-Square Tests*

Табела 5. Монреалска процена когниције – когнитивни домени, МоСА индекс скор, код испитаника са деменцијом и у контролној групи

	Испитаници са деменцијом	Контролна група	р вредност
Индекс оријентације	3,99 ± 1,81	6,00 ± 0,00	<0,001*
Индекс меморије	4,69 ± 3,84	12,25 ± 1,98	<0,001*
Визуопросторни индекс	4,41 ± 1,57	6,51 ± 0,63	<0,001*
Лезички индекс	3,91 ± 1,36	5,28 ± 0,59	<0,001*
Индекс извршних функција	7,43 ± 3,23	11,53 ± 1,04	<0,001*
Индекс пажње	12,23 ± 4,57	16,95 ± 1,24	<0,001*

* *Independent Samples Test*

Ако се упореде МоСА индекс скорови когнитивних домена између две посматране групе испитаника, види се да је он значајно већи код контролне групе у односу на групу са деменцијом (Табела 5). Код свих домена овог скорa показана је значајна разлика, тако што су све вредности значајно веће код контролне групе.

Табела 6. Мини ментал скор – MMSE у групи пацијената са деменцијом

	Испитаници са деменцијом
MMSE скор тотал	20,47 ± 6,16
26-30 нормалан налаз	16 (12,6%)
20-25 блага деменција	25 (19,7%)
11-20 средње тежак когнитивни пад	22 (17,3%)
0-10 тежак когнитивни пад	7 (5,5%)

У табели 6 приказане су просечне вредности укупног скорa MMSE теста глобалне когнитивне процене у групи пацијената са деменцијом. Од максималне вредности скорa 30, овде је просечна вредност била 20,47 ± 6,16.

Табела 7. Тест цртања сата код испитаника са деменцијом и у контролној групи

	Испитаници са деменцијом	Контролна група	p вредност
Тест цртања сата	2,51 ± 1,59	4,51 ± 0,78	<0,001*

* *Independent Samples Test*; # *Chi-Square Tests*

Ако се посматра феномен цртања сата, онда се види да је бодовно значајно бољи резултат у контролној групи (Табела 7). Тест цртања сата је показао значајно веће вредности у контролној групи у односу на групу са деменцијом (4,51 vs. 2,51).

Табела 8. CDR скор код испитаника са деменцијом

	Испитаници са деменцијом
CDR (глобални скор):	
0- нормално	/
0.5- сумња/благо когнитивно оштећење	17 (24,3%)
1- блага деменција	29 (41,4%)
2- умерена деменција	18 (25,7%)
3- тешка деменција	6 (8,6%)
CDR- SB (sum of boxes) скор:	7,31 ± 4,13
Оријентација:	
0-нормално	7 (10,0%)
0.5- благо одступање	17 (24,3%)
1- благ дефицит	19 (27,1%)
2- умерен дефицит	25 (35,7%)
3- тежак дефицит	2 (2,9%)
Памћење:	
0	/
0.5	8 (11,4%)
1	30 (42,9%)
2	27 (38,6%)
3	5 (7,1%)
Расуђивање и решавање проблема:	
0	/
0.5	15 (21,4%)
1	31 (44,3%)
2	18 (25,7%)
3	6 (8,6%)
Друштвене активности ван куће:	
0	1 (1,4%)
0.5	15 (21,4%)
1	26 (37,1%)
2	30 (28,6%)
3	8 (11,4%)
Кућа и хоби:	
0	5 (7,1%)
0.5	17 (24,3%)

1	24 (34,3%)
2	16 (22,9%)
3	8 (11,4%)
Брига о себи:	
0	39 (55,7%)
0.5	3 (4,3%)
1	13 (18,6%)
2	13 (18,6%)
3	2 (2,9%)
Облачење:	
0- без помоћи	52 (74,3%)
1-повремено погрешно закопча дугмад	10 (14,3%)
2-погрешан редослед	6 (8,6%)
3-није у стању да се обуче	2 (2,9%)
Прање, удешавање:	
0- без помоћи	46 (65,7%)
1- потребно подсећање	11 (15,7%)
2- понекада потребна помоћ	8 (11,4%)
3- увек или скоро увек потребна помоћ	5 (7,1%)
Навике у исхрани:	
0-нормалне	57 (81,4%)
1- неуредно користи кашику	12 (17,1%)
2- једе једноставну чврсту храну	1 (1,4%)
3- мора да буде храњен у потпуности	/
Контрола бешике и црева:	
0-нормална потпуна контрола	59 (84,3%)
1-блага инконтиненција	7 (10,0%)
2-умерена инконтиненција	3 (4,3%)
3- тешка инконтиненција	1 (1,4%)

У табели 8 приказани су резултати у групи пацијената са деменцијом добијени на основу CDR скорa. Просечни “*sum of boxes*“ скор, збир појединачних скорова из 6 домена, је био $7,31 \pm 4,13$. Ако се посматра глобални скор за клиничко рангирање тежине деменције онда видимо да је 24,3% пацијената било са благим когнитивним оштећењем који би могао одговарати продромалној деменцији, 41,4% са благом деменцијом, док је са умереном или тешком било 34,3% испитаника. Памћење је било највише погођено, па је највише испитаника имало умерено оштећење (38,6%), али је тежак дефицит регистрован код 7,1% испитаника са деменцијом. Затим су најчешће биле погођене оријетација и расуђивање, па затим остале категорије. Међутим, већину испитаника у овим категоријама чинили су они са блажим когнитивним симптомима. Функционалност изражена кроз кућу и хоби је била тешко погођења код 11,4% испитаника, а већину су чинили болесници са блажим поремећајем. Слично је и са осталим показатељима функционалне онеспособљености. Генерално најмање су били заступљени тешко онеспособљени испитаници у узорку у свим категоријама.

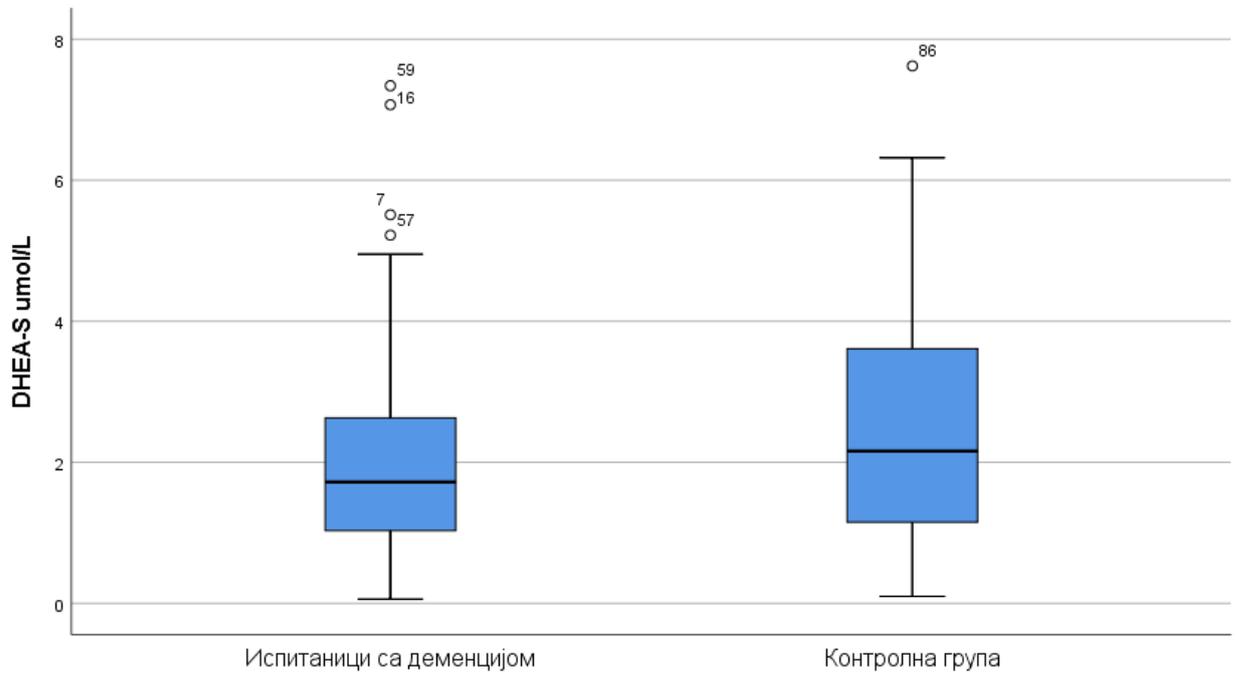
У табели 9 приказане су вредности хормона и лабораторијских параметара од интереса. Више просечне вредности глукозе нађене су у групи са деменцијом, а ако се погледа учесталост повишених нивоа гликемије, онда се види да је већи број оваквих

пацијената у групи са деменцијом у односу на контролну групу (30% vs. 12,3%), и ова разлика је била статистички значајна. Вредности хормона DHEA-S (Графикон 1) и инсулина биле су сличне у обе испитиване групе, али се може запазити да иако није достигнута статистичка значајност вредности DHEA-S су у контролној групи ипак биле 25,6% веће у односу на групу са деменцијом. Међутим, ниво кортизола је био у просеку значајно већи у групи са деменцијом (Графикон 2), 443 vs. 364 nmol/l (вредности су изражене у облику медијана). Значајна разлика је нађена у односу кортизола и DHEA-S (Графикон 2), па је овај однос био значајно већи у групи са деменцијом (259,48 vs. 179,15). У осталим односима и индексима није показана статистички значајна разлика између две посматране групе.

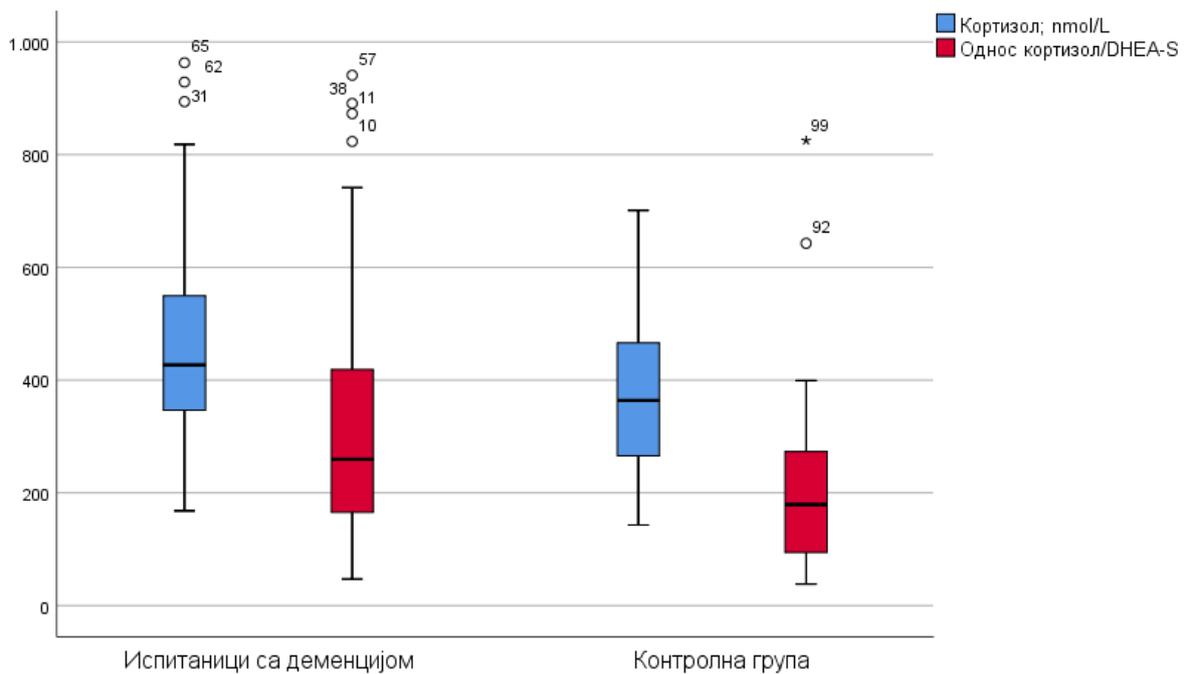
Табела 9. Лабораторијски параметри од интереса код испитаника са деменцијом и у контролној групи

	Испитаници са деменцијом	Контролна група	р вредност
Глукоза; mmol/l	5,45 (5,10-6,12)	5,10 (4,80-5,70)	0,002#
Повишен ниво глукозе	21 (30,0%)	7 (12,3%)	0,029*
DHEA-S; μ mol/l	1,72 (1,03-2,65)	2,16 (1,14-3,66)	0,120#
Повишен или снижен ниво DHEA-S	2 (2,9%) / 2 (2,9%)	1 (1,8%) / 1 (1,8%)	0,835*
Кортизол; nmol/l	443,00 (346,50-558,50)	364,00 (260,00-471,00)	0,004#
Повишен или снижен ниво кортизола	11 (15,9%) / 1 (1,4%)	4 (7,8%) / 1 (2,0%)	0,410*
Инсулин; mU/l	8,90 (4,70-13,80)	9,30 (6,10-13,10)	0,571#
Повишен ниво инсулина	6 (8,7%)	2 (3,5%)	0,202*
Однос кортизола и DHEA-S	259,48 (158,03-420,00)	179,15 (90,73-291,20)	0,001#
НОМА-IR	2,11 (1,10-3,66)	2,21 (1,50-2,95)	1,000#
Однос НОМА-IR и DHEA-S	1,28 (0,48-2,54)	0,81 (0,57-1,82)	0,226#

* *Chi-Square Tests*; # *Mann-Whitney test*



Графикон 1. Ниво DHEA-S у обе испитиване групе



Графикон 2. Ниво кортизола и односа кортизола и DHEA-S у обе испитиване групе

4.2 ВРЕДНОСТИ DHEA-S СКОРА ИСПИТАНИКА СА ДЕМЕНЦИЈОМ И КОНТРОЛНЕ ГРУПЕ У ОДНОСУ НА ПОЛ И ГОДИНЕ СТАРОСТИ

У односу на пол у нивоима DHEA-S нађена је значајна разлика између анализираних група пацијената (Табела 10), тако да су вредности статистички значајно ниже код мушких пацијената са деменцијом у односу на контролну групу (1,84 vs. 3,48), док код женских није показана оваква разлика. Насупрот томе, вредности кортизола су биле значајно веће код мушких особа са деменцијом (466 vs. 362), док код жена опет није показана статистички значајна разлика. Међутим, када се погледа обједињени однос кортизол/DHEA-S, показана је значајна разлика код оба пола између анализираних група са деменцијом и контролне групе, тако да су оба пола са деменцијом имали више вредности у односу на контролну групу. У оквиру контролне групе, мушкарци су имали значајно више вредности DHEA-S и односа кортизол/DHEA-S од жена. Код испитаника са деменцијом није показана оваква разлика између полова.

Табела 10. Лабораторијски параметри од интереса у обе испитиване групе у односу на пол

	Пол	Испитаници са деменцијом	Контролна група	р вредност
DHEA-S; $\mu\text{mol/l}$	Мушкарци	1,84 (1,11-2,81)	3,48 (1,49-4,52)	0,048*
	Жене	1,55 (1,01-2,31)	1,57 (1,00-2,54)	0,684*
	р вредност	0,204*	0,006*	
Кортизол; nmol/l	Мушкарци	466,00 (347,75-583,75)	362,00 (245,50-434,55)	0,021*
	Жене	427,00 (346,50-548,60)	376,00 (271,25-482,25)	0,111*
	р вредност	0,657*	0,651*	
Однос кортизол/DHEA-S	Мушкарци	248,40 (145,05-413,24)	112,05 (65,92-266,08)	0,004*
	Жене	282,10 (178,82-430,48)	208,88 (140,01-295,36)	0,041*
	р вредност	0,165*	0,010*	

* *Mann-Whitney* тест; Вредности су приказане у облику медијане са интеркварталним распоном.

Табела 11. Лабораторијски параметри од интереса у обе испитиване групе у односу на старосне групе

	Старосне групе	Испитаници са деменцијом	Контролна група	р вредност
DHEA-S; $\mu\text{mol/l}$	55-65	1,93 (1,47-/-)	3,97 (2,19-5,16)	0,262*
	65-75	1,11 (0,55-1,77)	2,29 (1,33-3,77)	0,013*
	>75	1,85 (1,17-2,69)	1,53 (1,00-3,18)	0,487*
	р вредност	0,060#	0,035#	
Кортизол; nmol/l	55-65	305,00 (215,00-/-)	387,50 (294,25-495,87)	0,167*
	65-75	415,00 (323,90-494,00)	326,40 (240,50-476,75)	0,268*
	>75	466,20 (379,00-593,00)	393,60 (275,50-453,05)	0,041*
	р вредност	0,022#	0,570#	
Однос кортизол/DHEA-S	55-65	158,03 (46,94-/-)	99,30 (60,64-189,95)	0,905*
	65-75	350,56 (229,55-628,30)	134,48 (92,44-273,68)	0,003*
	>75	256,71 (151,62-414,30)	230,85 (161,65-318,02)	0,387*
	р вредност	0,084#	0,060#	

* *Mann-Whitney* тест; # *Kruskal Wallis* тест; Вредности су приказане у облику медијане са интеркварталним распоном.

У односу на старосне групе у нивоима DHEA-S нађена је значајна разлика између анализираних група пацијената (Табела 11), тако да су вредности статистички значајно ниже код пацијената из старосне групе 65-75 година са деменцијом у односу на контролну групу (1,11 vs. 2,29), док код друге две старосне групе није показана оваква разлика. Насупрот томе, вредности кортизола су биле значајно веће код особа старијих од 75 година са деменцијом (466,20 vs. 393,60), док код остале две старосне групе опет није показана статистички значајна разлика. Међутим, када се погледа обједињени однос кортизол/DHEA-S, показана је значајна разлика опет само код старосне групе 65-75 година између анализираних група са деменцијом и контролне групе, тако да су испитаници са деменцијом имали више вредности у односу на контролну групу. У оквиру контролне групе, млађи пацијенти су имали више вредности DHEA-S од старијих група. Код испитаника са деменцијом оваква разлика је показана једино за кортизол, па су млађи пацијенти имали ниже вредности кортизола у односу на старије пацијенте.

Табела 12. Одступање вредности DHEA-S од референтног опсега по старосним групама и когнитивном статусу код испитаника са деменцијом и контролне групе

	Испитаници са деменцијом	Контролна група	p вредност
DHEA-S			
55-65 година (0,51-5,56 $\mu\text{mol/l}$)	3 (4,3%)	6 (10,5%)	<0,001*
65-75 година (0,26-6,68 $\mu\text{mol/l}$)	15 (21,4%)	30 (52,6%)	
>75 година (0,33-4,18 $\mu\text{mol/l}$)	52 (74,3%)	21 (36,8%)	
DHEA-S група 55-65 година			
снижено	/	1 (16,7%)	1,000*
нормално	3 (100%)	5 (83,3%)	
повишено	/	/	
DHEA-S група 65-75 година			
снижено	1 (7,1%)	/	0,139*
нормално	13 (92,9%)	30 (100%)	
повишено	/	/	
DHEA-S група >75 година			
снижено	1 (1,9%)	1 (4,8%)	0,731*
нормално	47 (90,4%)	16 (90,5%)	
повишено	4 (7,7%)	1 (4,8%)	

* *Chi-Square Tests*

Ако се анализирају вредности DHEA-S у односу на референтне опсеге специфичне за узраст, код испитаника који су категорисани као они са сниженим, нормалним или повишеним вредностима, у све три старосне групе (<65, 65–75, >75 година) већина испитаника у обе групе имала је вредности DHEA-S унутар нормалног опсега. Појединачна одступања (снижене или повишене вредности) регистрована су код неколико испитаника, али ни у једној старосној групи није утврђена статистички значајна разлика у дистрибуцији категорија DHEA-S између пацијената са деменцијом и контролне групе ($p = 1,000$; $p = 0,139$; $p = 0,731$). Насупрот томе, укупна расподела испитаника по старосним групама показала је статистички значајну разлику између група ($p < 0,001$), што указује на неуједначену старосну структуру узорака, потенцијално релевантну за тумачење хормоналних вредности.

Наведена анализа DHEA-S у односу на пол, такође није показала статистички значајне разлике између посматраних група (Табела 13). У обе полне групе најчешће био заступљен нормалан ниво DHEA-S.

Табела 13. DHEA-S категорије у односу на пол у обе испитиване групе

	Испитаници са деменцијом	Контролна група	р вредност
DHEA-S			
мушкарци	37 (52,9%)	29 (50,9%)	0,965*
жене	33 (47,1%)	28 (49,1%)	
DHEA-S група мушкарци			
снижено	/	2 (6,9%)	0,208*
нормално	34 (91,9%)	26 (89,7%)	
повишено	3 (8,1%)	1 (3,4%)	
DHEA-S група жене			
снижено	2 (6,3%)	/	0,251*
нормално	29 (90,6%)	28 (100%)	
повишено	1 (3,1%)	/	

* *Chi-Square Tests*

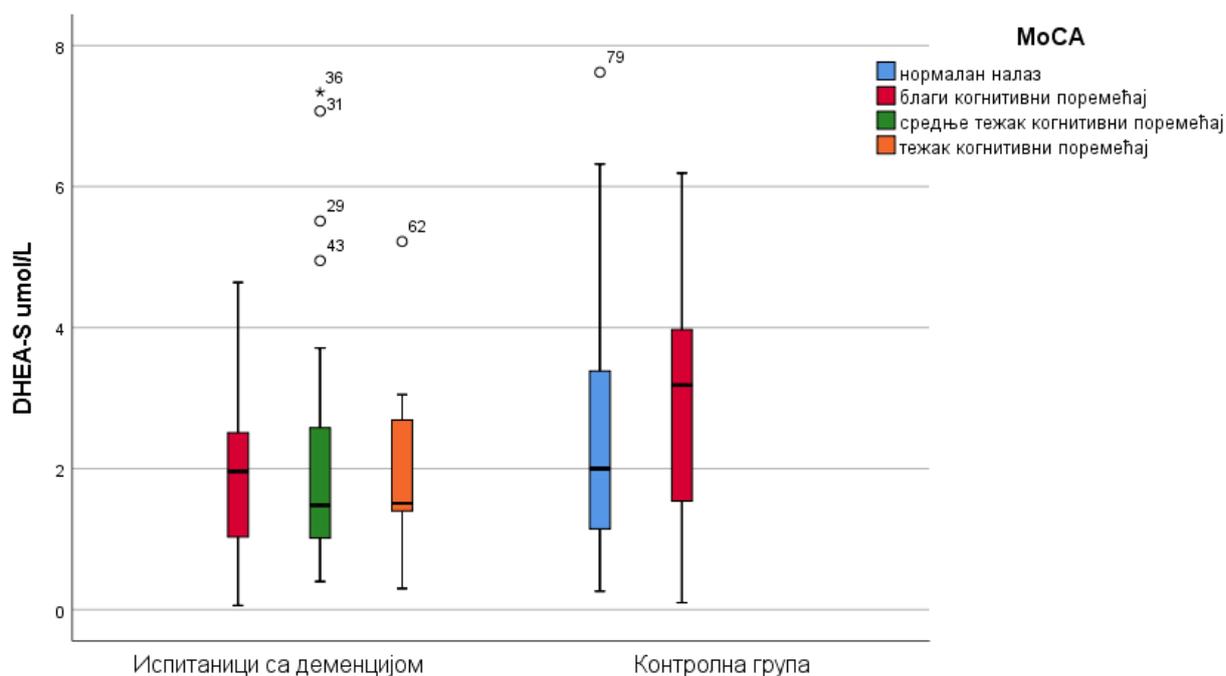
4.3 ВРЕДНОСТИ DHEA-S СКОРА ИСПИТАНИКА СА ДЕМЕНЦИЈОМ И КОНТРОЛНЕ ГРУПЕ У ОДНОСУ НА КАТЕГОРИЈЕ MoCA, MMSE и CDR СКОРОВЕ

У односу на MoCA скор, MMSE скор, глобални CDR скор и CDR-SB није нађена статистички значајна разлика у DHEA-S (Табела 14), како између група, тако и између подгрупа код пацијената са деменцијом, али и код контролне групе. Међутим, оно што се уочава јесте да код пацијената са деменцијом како расте тежина поремећаја смањује се DHEA-S (MoCA скор код благог когнитивног налаза је највиши, док је код средње тешког и тешког когнитивног поремећаја нижи) (Графикон 3). Слично је ако се гледа и у односу на MMSE скор, па са тежином деменције DHEA-S се смањује (Графикон 4). Код глобалног CDR скорa запажа се иста правилност, па са све тежим поремећајем на основу овог скорa смањује се DHEA-S (Графикон 5).

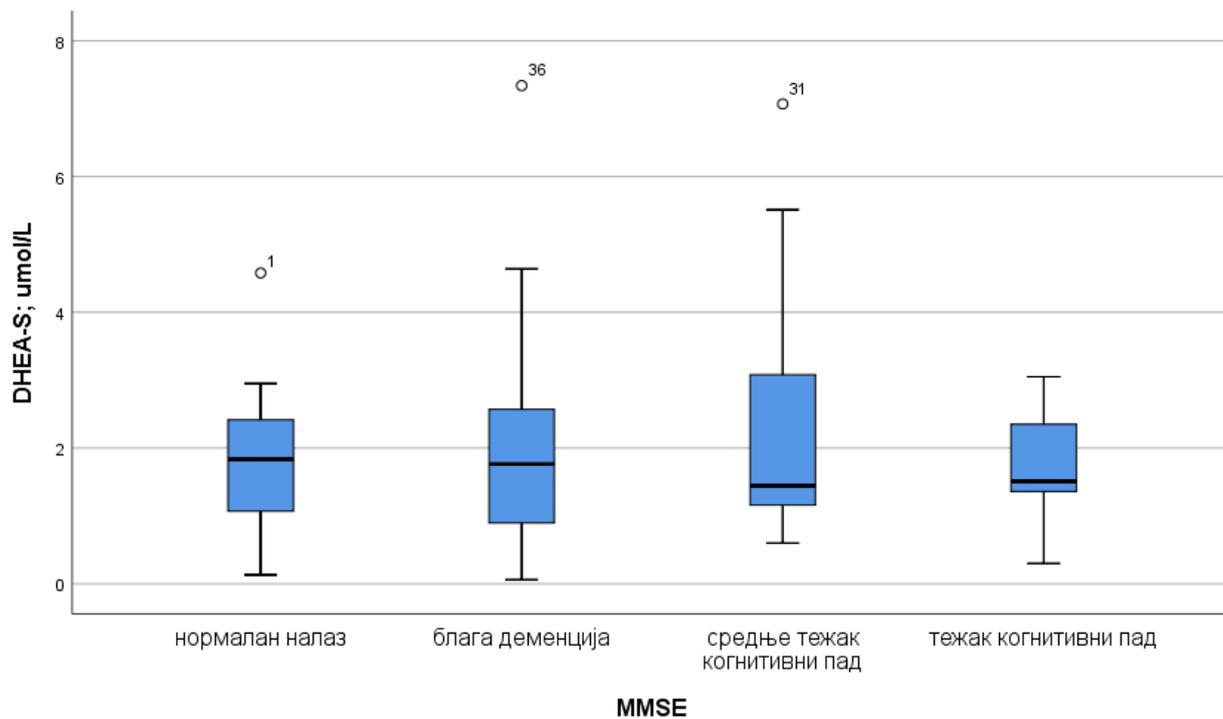
Табела 14. Вредности DHEA-S у односу на МоСА, MMSE и CDR скорове у обе испитиване групе

DHEA-S; $\mu\text{mol/l}$	Испитаници са деменцијом	Контролна група	р вредност
МоСА скор тотал:			
26-30 нормалан налаз	/	2,00 (1,14-3,48)	/
18-25 благи когнитивни поремећај	1,96 (0,97-2,57)	3,18 (1,35-4,02)	0,111#
11-17 средње тежак когнитивни поремећај	1,48 (1,01-2,79)	/	/
0-10 тежак когнитивни поремећај	1,51 (1,28-2,76)	/	/
р вредност	0,929*	0,326*	
MMSE скор тотал:			
26-30 нормалан налаз	1,83 (1,05-2,43)		
20-25 блага деменција	1,76 (0,89-2,60)		
11-20 средње тежак когнитивни пад	1,44 (1,13-3,15)		
0-10 тежак когнитивни пад	1,51 (1,32-2,84)		
р вредност	0,984*		
Глобални CDR скор:			
нормално	2,16 (1,14-3,66)		
минимално	1,84 (1,11-2,41)		
лак	1,94 (1,01-3,05)		
умерено тежак	1,26 (0,68-2,11)		
тежак	1,85 (1,50-3,37)		
р вредност	0,262*		

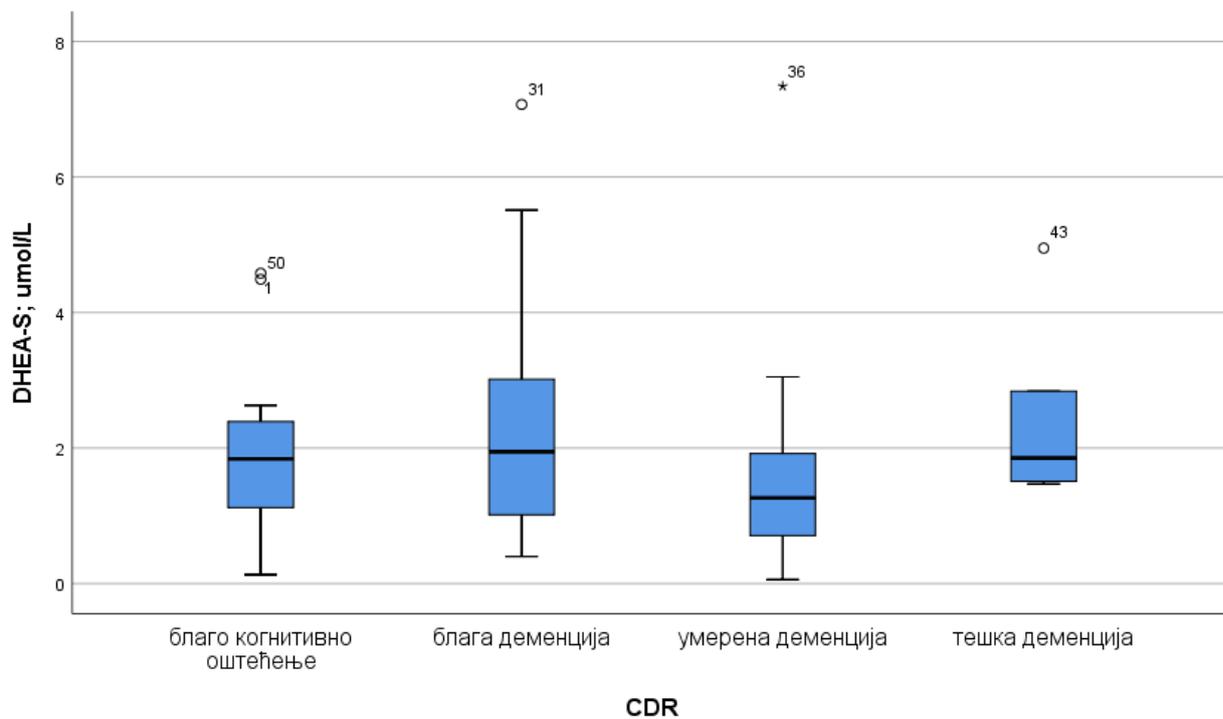
* *Kruskal-Wallis* тест; # *Mann-Whitney* тест



Графикон 3. Ниво DHEA-S у обе испитиване групе у односу на МоСА скор



Графикон 4. Ниво DHEA-S у обе испитиване групе у односу на MMSE скор



Графикон 5. Ниво DHEA-S у обе испитиване групе у односу на CDR скор

4.4 ПОВЕЗАНОСТ DHEA-S СА ОСТАЛИМ КЛИНИЧКИМ КАРАКТЕРИСТИКАМА ОД ИНТЕРЕСА

Ако анализирамо корелацију вредности DHEA-S (Табела 15) са другим варијаблама, видимо да у контролној групи постоји значајна корелација са полом и старашћу, односно код жена постоје ниже вредности него код мушкараца, а ниже вредности DHEA-S повезане су са старијом животном доби. У групи са деменцијом није показана веза са полом и старашћу. Међутим, показана је јака веза са трајањем болести, тако да што је дужи период трајања болести вредности DHEA-S су биле ниже. Са осталим варијаблама од интереса вредности DHEA-S нису биле повезане како у контролној групи, тако и у групи са деменцијом.

Табела 15. Корелација DHEA-S са старашћу, полом и трајањем болести

	DHEA-S група са деменцијом	DHEA-S контролна група
Старост	r=0,108; p=0,378	r=-0,267; p=0,044
Пол	r=-0,154; p=0,207	r=-0,367; p=0,005
Укупно трајање болести	r= -0,292; p=0,016	

Табела 16. Корелација DHEA-S са МоСА скоровима

		DHEA-S група са деменцијом	DHEA-S контролна група
МоСА укупни скор	r	-0,072	-0,058
	p	0,554	0,666
МоСА индекс скор оријентација	r	-0,017	
	p	0,889	
МоСА индекс скор памћење	r	-0,141	-0,144
	p	0,247	0,285
МоСА индекс скор визуопросторни домен	r	-0,090	-0,066
	p	0,462	0,623
МоСА индекс скор језички домен	r	-0,123	-0,051
	p	0,312	0,707
МоСА индекс скор извршне функције	r	-0,028	-0,091
	p	0,822	0,502
МоСА индекс скор пажња	r	-0,070	0,137
	p	0,569	0,309

Када је испитивана повезаност когнитивних постигнућа изражених укупним скором са нивоима DHEA-S није нађена значајна повезаност укупног МоСА скор са DHEA-S код обе испитиване групе, а такође није установљена корелација нивоа DHEA-S ни са скоровима у појединачним когнитивним доменима (Табела 16).

Табела 17. Корелација DHEA-S са MMSE, CDR и скором теста цртања сата у групи са деменцијом и у контролној групи

		DHEA-S група са деменцијом	DHEA-S контролна група
MMSE укупни скор	r	-0,088	
	p	0,473	
Тест цртања сата скор	r	-0,045	-0,002
	p	0,715	0,987
CDR	r	-0,013	
	p	0,915	

Корелација DHEA-S са MMSE, CDR и скором теста цртања сата у групи са деменцијом као и у контролној групи није показала значајну повезаност (Табела 17).

Корелација DHEA-S са лабораторијским параметрима и индексима није показала значајну повезаност, осим са параметрима који су изведени из DHEA-S, па се показала негативна јака корелација у обе анализиране групе, како DHEA-S расте, тако се смањују ови индекси – Однос кортизола и DHEA и Однос HOMA-IR индекса и DHEA-S (Табела 18).

Табела 18. Корелација DHEA-S са лабораторијским параметрима у обе испитиване групе

		DHEA-S група са деменцијом	DHEA-S контролна група
Глукоза	r	0,014	-0,125
	p	0,910	0,354
Кортизол	r	0,191	0,108
	p	0,119	0,449
Инсулин	r	-0,131	0,015
	p	0,287	0,913
Однос кортизол/DHEA-S	r	-0,872	-0,865
	p	<0,001	<0,001
HOMA-IR индекс	r	-0,127	-0,044
	p	0,306	0,743
Однос HOMA-IR индекса и DHEA-S	r	-0,666	-0,763
	p	<0,001	<0,001

Табела 19. Корелација кортизола са MMSE, МоСА и CDR у групи са деменцијом и у контролној групи

		Кортизол група са деменцијом	Кортизол контролна група
MMSE укупни скор	r	-0,228	
	p	0,059	
МоСА	r	-0,188	-0,026
	p	0,122	0,858
CDR	r	0,258	
	p	0,032	

Корелација кортизола са укупним скоровима показала је једино јаку позитивну корелацију са CDR, док са другим тестовима није показана значајна веза у групи пацијената са деменцијом, али ни у контролној групи са МоСА скором (Табела 19).

Табела 20. Корелација односа кортизол/DHEA-S са MMSE, МоСА и CDR у групи са деменцијом и у контролној групи

		Кортизол/DHEA- S група са деменцијом	Кортизол/DHEA- S контролна група
MMSE укупни скор	r	0,089	
	p	0,474	
МоСА	r	0,077	0,089
	p	0,535	0,532
CDR	r	-0,034	
	p	0,786	

Корелација односа кортизол/DHEA-S са MMSE, МоСА и CDR у групи са деменцијом као и у контролној групи није показала значајну повезаност (Табела 20).

4.5 ПРЕДИКЦИЈА ВРЕДНОСТИ DHEA-S УЗ ПОМОЋ ОСТАЛИХ ПРАЋЕНИХ ВАРИЈАБЛИ

У контролној групи је показано да једино пол и старост објашњавају 23,9% варијабилности DHEA-S (Табела 21).

Табела 21. Предикција вредности DHEA-S у контролној групи

Модел	<i>Standardized Coefficients</i> <i>Beta</i>	<i>Sig.</i>	<i>95,0% Confidence Interval for B</i>	
			<i>Lower Bound</i>	<i>Upper Bound</i>
1 (Константа)		<0,001	5,035	13,536
Пол	-0,394	0,002	-2,150	-0,531
Старост	-0,276	0,024	-0,121	-0,009

$F=8,474$, $p=0,001$; $R\ square=23,9\%$

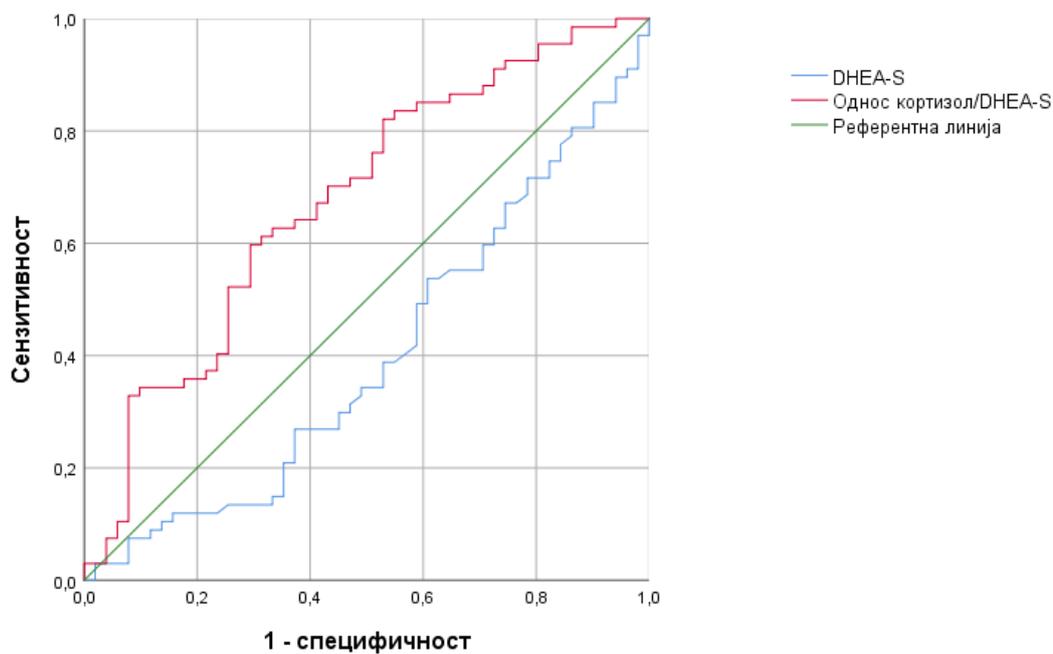
Табела 22. Предикција вредности DHEA-S у групи са деменцијом

Модел	<i>Standardized Coefficients</i> <i>Beta</i>	<i>Sig.</i>	<i>95,0% Confidence Interval for B</i>	
			<i>Lower Bound</i>	<i>Upper Bound</i>
1 (Константа)		0,226	-2,418	10,020
Пол	-0,226	0,061	-1,411	0,033
Старост	0,003	0,980	-0,068	0,066
МОСА скор	-0,142	0,662	-0,199	0,127
MMSE скор	-0,116	0,732	-0,195	0,137
CDR скор	-0,312	0,106	-1,388	0,136
Кортизол	0,320	0,012	0,001	0,005

$F=2,126$, $p=0,063$, $R\ square=17,3\%$

Мултирегесионом анализом варијабилност DHEA-S добијен је на граници статистичке значајни модел којим би се варијабилност могла објаснити у свега 17,3% уз помоћ вредности кортизола (Табела 22).

Међутим ако се уради анализа сензитивности, онда се добија да се припадност групи са деменцијом или контролној групи може предвидети уз помоћ односа кортизола и DHEA-S (Табела 23 и Графикон 6). Гранична вредност за односа кортизола и DHEA-S која предвиђа припадност групи деменције јесте вредност већа од 220,44, што одговара сензитивности од 62,70% и специфичности од 66,70%.



Графикон 6. РОК крива за анализу сензитивности процене припадности контролној или групи пацијената са деменцијом

Табела 23. Анализа сензитивности процене припадности контролној или групи пацијената са деменцијом

Површина испод криве					
	Area	Std. Error ^a	Sig.	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
DHEA-S	0,399	0,053	0,062	0,296	0,503
Однос кортизол/DHEA-S	0,677	0,050	0,001	0,578	0,775

5. ДИСКУСИЈА

Основни циљ овог истраживања био је да се испита повезаност серумских нивоа дехидроепиандростерон-сулфата (DHEA-S) са Алцхајмеровом болешћу (АБ), имајући у виду да су досадашње студије о овој теми релативно малобројне и да су дале контрадикторне резултате. У ту сврху спроведена је студија са идејом да се утврди да ли постоји статистички значајна разлика у нивоима серумског DHEA-S између пацијената са АБ и когнитивно очуване контролне групе усклађене по полу и старости у узорку испитаника из наше популације. Такође, циљ је био и да се испита повезаност серумског DHEA-S са присуством и тежином когнитивног оштећења и оштећењем појединачних когнитивних домена, али и да се утврди да ли постоји статистичка значајност у вредностима односа кортизол/ДХЕА-С поредећи оболеле од АБ и когнитивно очуване испитанике усклађене по полу и старости, а све у складу са савременим концептима који Алцхајмерову болест посматрају као последицу сложене интеракције неуродегенеративних, метаболичких и ендокриних поремећаја (232).

У том контексту, социодемографске и клиничке карактеристике испитаника са деменцијом и контролне групе представљају неопходан оквир за адекватну интерпретацију добијених хормоналних и когнитивних налаза.

У овој студији анализирано је укупно 127 испитаника, од којих је 55,1% припадало групи пацијената са деменцијом, док је 44,9% чинило когнитивно очувану контролну групу. Између група није утврђена статистички значајна разлика у односу на пол, што указује на адекватну полну усклађеност испитиваних група и смањује вероватноћу утицаја пола као конфундирајућег фактора у анализи нивоа DHEA-S. Иако је утврђена статистички значајна разлика у годинама старости, при чему су пацијенти са деменцијом били у просеку око четири године старији у односу на контролну групу, ова разлика се не може сматрати клинички значајном, посебно имајући у виду усклађивање група по старости приликом дизајна студије и додатне анализе стратификоване по старосним категоријама.

У односу на степен образовања није утврђена статистички значајна разлика између група, при чему је у обе групе највећи број испитаника имао од 9 до 16 година формалног образовања. Овај налаз је од посебног значаја, имајући у виду да је виши ниво образовања један од најважнијих фактора когнитивне резерве и повезан је са смањеним ризиком од развоја деменције, при чему се ризик смањује са сваком додатном годином школовања (233). Уједначеност образовне структуре између група у нашој студији стога омогућава поузданију интерпретацију резултата когнитивних тестова и смањује вероватноћу утицаја образовања као потенцијалног конфундирајућег фактора.

Анализом животног окружења и брачног статуса утврђене су статистички значајне разлике између група. Већи удео испитаника са деменцијом који живе са породицом може се тумачити као последица повећане потребе за подршком и негом у свакодневном функционисању, што је у складу са налазима који указују да породица и неформални неговатељи представљају примарни извор неге за особе са деменцијом (234), док разлике у брачном статусу вероватно одражавају старосну структуру и социјалне околности испитиване популације, а не факторе који директно утичу на хормонске или когнитивне параметре који су били у фокусу овог истраживања.

Када је реч о коморбидитетима, у нашем истраживању је значајна разлика примећена у учесталости дијабетеса и пушења. Остали коморбидитети нису показали значајну разлику, што сугерише да они можда нису кључни у диференцијацији између ових група у нашем узорку. Уочена је статистички значајна разлика у заступљености дијабетеса мелитуса између групе пацијената са деменцијом и контролне групе. Међутим, важно је истаћи да су испитаници са дијагнозом дијабетеса намерно искључени из контролне групе, са циљем да се минимизира утицај познатих метаболичких фактора на когнитивне и хормоналне параметре, као и да се омогући поузданија интерпретација улоге DHEA-S у контексту АБ. Сходно томе, уочена разлика у учесталости дијабетеса не може се тумачити као независан налаз о повезаности дијабетеса и деменције у оквиру ове студије, већ пре свега као последица примењених критеријума укључивања и искључивања. Ипак, с обзиром на све већи број доказа који указују на значајну улогу дијабетеса у настанку и прогресији когнитивног оштећења, оправдано је овај коморбидитет размотрити у ширем контексту постојеће литературе. Иако се дијабетес мелитус дуго посматрао као фактор који потенцијално убрзава класичне патолошке процесе Алцхајмерове болести, савремени подаци указују на сложенију и нијансиранију повезаност (232). Недавне велике студије показале су да је код особа са благим когнитивним оштећењем и деменцијом присуство дијабетеса повезано са мањом учесталосту патолошких амилоидних и фосфорилираних тау промена, док је истовремено уочена повезаност дијабетеса са маркерима неуродегенерације и атрофије медијалних темпоралних структура, нарочито код когнитивно очуваних испитаника без амилоидне патологије. Ови налази указују да дијабетес може бити повезан са когнитивним оштећењем путем механизма који нису искључиво везани за класичну Алцхајмерову патологију, већ пре свега за неуродегенеративне и васкуларне процесе (235).

Инсулинска резистенција, хронична хипергликемија, оксидативни стрес и микроваскуларна оштећења могу довести до структурних и функционалних промена у мозгу које доприносе когнитивном пропадању, независно од присуства амилоидне депозиције. У том смислу, дијабетес се све чешће посматра као фактор који може модификовати клиничку слику деменције и утицати на путеве неуродегенерације различите од оних карактеристичних за класичну Алцхајмерову болест (232). Посебно је значајно да су студије доказале да су код когнитивно очуваних испитаника са дијабетесом уочене израженије неуродегенеративне промене у одсуству амилоидне патологије, што указује на могућност да метаболички поремећаји представљају рани окидач неуродегенеративних процеса. Овакви подаци додатно наглашавају значај испитивања односа метаболичких параметара и хормоналних фактора, укључујући DHEA-S и његову интеракцију са инсулинском резистенцијом, у контексту когнитивног оштећења и деменције (235).

У нашем истраживању, учесталост активног пушења или статуса бившег пушача била је значајно већа у контролној групи у односу на групу са деменцијом (43,9% наспрам 15,7%). Овај наизглед парадоксалан налаз може се објаснити ефектом селекције и преживљавања, као и могућим утицајем ранијег морбидитета и морталитета повезаног са пушењем, што може довести до мање заступљености пушача у старијој популацији са клинички испољеном АБ. Додатно, у клиничкој пракси је честа појава да пацијенти са прогресијом когнитивног оштећења престају са пушењем услед функционалних и бихејвиоралних ограничења, што може утицати на потцењивање стварне кумулативне изложености дуванском диму у овој групи (236).

Иако је пушење добро познат фактор ризика за бројна васкуларна обољења, његова улога у настанку и прогресији АБ остаје недовољно разјашњена, што указује на сложеност интеракције различитих фактора ризика у патогенези болести (236). Савремена молекуларна истраживања, међутим, пружају све више доказа у прилог штетном утицају дуванског дима на неуроналну функцију, указујући да изложеност компонентама дувана може довести до промена у експресији гена који су истовремено повезани са АБ. Посебно су погођени сигнални путеви као што су Wnt/ β -катенин и PI3K-AKT, који имају кључну улогу у неуроналном преживљавању, синаптичкој пластичности и одговору на оксидативни стрес, као и поједини кључни гени укључени у регулацију ћелијског стреса и сигналне трансдукције. У том контексту, већа учесталост пушења у контролној групи у овом истраживању не противречи постојећим доказима о штетности пушења, већ одражава ограничења дизајна саме студије и сложену динамику између животних навика, преживљавања и клиничке манифестације АБ (237).

Анализа клиничких података показала је да је почетак симптома АБ у испитиваној популацији настајао у старијем животном добу, док је постављање дијагнозе уследило са временским закашњењем од приближно две године. Овај налаз је у складу са епидемиолошким подацима који указују да је старење најзначајнији биолошки фактор ризика за развој АБ, при чему се више од 82% оболелих дијагностикује након 65. године живота. У клиничкој пракси, ране когнитивне промене код старијих особа често се приписују нормалном процесу старења, што доприноси одложеном препознавању болести и каснијем упућивању на специјализовану дијагностичку процену (238).

Посматрано у том контексту, релативно кратко укупно трајање болести од почетка тегоба до момента тестирања у овој студији указује да је испитивана популација обухватала пацијенте у раним и средњим стадијумима АБ. Ово је од посебног значаја за интерпретацију хормоналних и метаболичких параметара, јер омогућава сагледавање системских промена које прате болест у фазама када су неуродегенеративни процеси већ присутни, али још увек нису довели до тешке функционалне онеспособљености (239). Истовремено, оваква структура испитиване популације смањује утицај потенцијалних конфундирајућих фактора повезаних са дуготрајним током болести, полифармакотерапијом и тешким коморбидитетима, што додатно доприноси валидности добијених налаза (239).

Когнитивна процена у овој студији јасно је разграничила пацијенте са деменцијом од когнитивно очуване контролне групе, како у укупним скоровима, тако и у појединачним когнитивним доменима. Значајно ниже вредности укупног МоСА скорa код пацијената са деменцијом, уз доследно ниже резултате у свим доменима овог теста, указују на глобално когнитивно оштећење које захвата више когнитивних система, а не изоловани дефицит. Градирање тежине когнитивног поремећаја показало је да су у групи са деменцијом доминирали пацијенти са благим и средње тешким когнитивним оштећењем, док је у контролној групи највећи број испитаника имао доминантан нормалан когнитивни налаз, а мали проценат је имао врло благе когнитивне промене које нису задовољавале критеријуме благог когнитивног поремећаја и деменције. Ови резултати указују да су пацијенти укључени у студију углавном били у раним и средњим фазама болести, што омогућава анализу когнитивних и биолошких промена у фазама када су неуродегенеративни процеси већ присутни, али још увек нису довели до тешке функционалне онеспособљености (240, 241).

Резултати MMSE теста додатно су потврдили присуство клинички значајног когнитивног оштећења, при чему су просечне вредности укупног скорa ($20,47 \pm 6,16$) одговарале умереном степену когнитивне дисфункције. Когнитивни статус испитаника у овом истраживању процењиван је применом више комплементарних инструмената, чиме је омогућена свеобухватнија и поузданија карактеризација когнитивног и функционалног оштећења.

MMSE представља широко примењив, брз и лак за употребу скрининг инструмент погодан за општу процену когнитивног статуса, али са ограниченом сензитивношћу у раним стадијумима когнитивног опадања. Насупрот томе, МоСА показује већу сензитивност у идентификацији благог когнитивног поремећаја, нарочито у доменима извршних функција, пажње и визуоспацијалне обраде, те допуњује MMSE у детекцији суптилних когнитивних дефицита. Овакви налази су у складу са резултатима студије Андреата Мадуро и сарадника, у којој је доказано да су нижи MMSE скорови значајно повезани са атрофијом медијалног темпоралног режња, док су нижи МоСА резултати били повезани са присуством перивентрикуларних лезија беле масе (241).

За разлику од наведених тестова, CDR не процењује искључиво когнитивне функције, већ укључује и функционалну процену, односно способност самосталног функционисања у свакодневном животу, чиме обезбеђује важан клинички и функционални контекст когнитивног оштећења. Комбиновањем MMSE, МоСА и CDR инструмената омогућено је прецизније профилисање когнитивног статуса испитаника, идентификација суптилних разлика у доменима когниције и функције, као и формирање поуздане основе за испитивање потенцијалних асоцијација са биолошким маркерима, укључујући DHEA-S. Употреба више инструмената омогућава формирање композитних индекса, што појачава статистичку моћ и валидност налаза.

Тест цртања сата укључен је у анализу као брз, једноставан и широко примењив скрининг инструмент који обухвата више когнитивних домена. Значајно бољи резултати на овом тесту у контролној групи у односу на групу са деменцијом ($4,51$ наспрам $2,51$) додатно потврђују израженије когнитивно оштећење код пацијената са деменцијом. Имајући у виду његову практичну клиничку вредност и доказану осетљивост, укључујући и ране фазе когнитивног опадања, циљ је био да се испита да ли резултати на овом тесту корелирају са нивоима DHEA-S, као потенцијалног неуропротективног маркера (242).

У складу са наведеним, анализа CDR резултата у групи пацијената са деменцијом (Табела 8) показала је да је просечна вредност “*sum of boxes*” скорa (CDR-SB), као збира појединачних скорова из шест домена, износила $7,31 \pm 4,13$, што указује на преовлађујуће благо до умерено функционално и когнитивно оштећење у испитиваној популацији. Посматрано кроз глобални CDR скор, готово четвртина испитаника (24,3%) припадала је групи са благим когнитивним оштећењем, што може одговарати продромалној фази деменције, док је највећи проценат пацијената (41,4%) имао благу деменцију, а нешто више од трећине (34,3%) умерену или тешку деменцију. Слично, у студији О’Брајант и сарадника пронађено је да CDR-SB резултати добро кореспондирају са глобалним CDR скоровима и да могу прецизно одредити тежину деменције: распони CDR-SB резултата од 0,5–4,0 одговарају благом когнитивном оштећењу (глобални CDR = 0.5), 4,5–9,0 блажој деменцији (глобални CDR = 1.0), 9,5–15,5 умереној деменцији (глобални CDR = 2.0) и 16,0–18,0 тешкој деменцији (глобални CDR = 3.0) (243).

Анализа појединачних домена CDR скале (Табела 8) показала је да је памћење било најизраженије погођено, при чему је највећи број испитаника имао умерено оштећење (38,6%), док је тежак дефицит регистрован код мањег броја пацијената (7,1%). Након памћења, најчешће су били захваћени домени оријентације и расуђивања, при чему су и у овим категоријама доминирали испитаници са блажим степеном когнитивног оштећења. Функционални домени, укључујући способност обављања активности у оквиру куће и хобија, били су тешко нарушени код мањег процента испитаника (11,4%), док је у већини случајева регистрован блажи степен функционалне онеспособљености. У свим анализираним доменима CDR скале најмање су били заступљени пацијенти са тешким степеном когнитивне и функционалне онеспособљености, што указује да узорак углавном чине испитаници у ранијим и средњим стадијумима болести, што је у складу са претходним налазима о расподели когнитивних и функционалних дефицита по CDR доменима (244).

У целини посматрано, резултати когнитивних тестова у овој студији омогућили су поуздану и вишеслојну клиничку карактеризацију испитиване популације и представљали адекватну основу за анализу повезаности когнитивног оштећења са хормоналним и метаболичким параметрима који су били у фокусу овог истраживања. У том контексту, резултати лабораторијских анализа приказани у Табели 9 указују на постојање значајних метаболичких и неуроендокриних разлика између испитаника са деменцијом и контролне групе.

У групи са деменцијом забележене су више просечне вредности глукозе у крви, као и значајно већа учесталост повишених вредности гликемије у односу на контролну групу (30% наспрам 12,3%), што указује на повезаност поремећаја метаболизма угљених хидрата са когнитивним опадањем. Ови налази су у складу са бројним претходним студијама које наглашавају улогу дисгликемије и инсулинске резистенције у патогенези АБ, не само кроз класичне амилоидне и тау патолошке механизме, већ и путем неуродегенеративних и васкуларних процеса који доприносе прогресији когнитивног оштећења (235, 245).

Иако у овом истраживању није утврђена статистички значајна разлика у серумским нивоима DHEA-S и инсулина између посматраних група, уочљиво је да су вредности DHEA-S у контролној групи у просеку биле за 25,6% више у односу на групу са деменцијом. Овај налаз, иако без статистичке значајности, може указивати на потенцијалну биолошку релевантност DHEA-S као неуропротективног хормона, чији ефекат у клиничким условима може бити прикривен због хетерогености узорка, стадијума болести или утицаја других неуроендокриних фактора. Ови резултати се уклапају у претходна истраживања која указују на тенденцију смањених концентрација DHEA и DHEA-S код пацијената са деменцијом, подржавајући идеју да чак и релативно благе промене у нивоу ових неуростероида могу бити функционално значајне за неуроендокрину регулацију, иако се не манифестују као очигледни биохемијски дисбаланси (231).

Насупрот томе, у групи пацијената са деменцијом забележени су значајно виши нивои кортизола, као и значајно већи однос кортизол/DHEA-S у поређењу са контролном групом, што указује на поремећај равнотеже хипоталамо-хипофизно-адреналне осе у правцу доминације катаболичких и потенцијално неуротоксичних ефеката кортизола. Ови резултати су у складу са ранијим студијама које су показале повишене концентрације кортизола код пацијената са АБ (232). Кортизол, као хормон

стреса, у повишеним концентрацијама испољава проинфламаторне и неуротоксичне ефекте, доприноси оксидативном стресу и доводи се у везу са поремећајем метаболизма амилоид- β и тау протеина, чиме се убрзава прогресија неуродегенеративних промена. Поред тога, повишени нивои кортизола негативно утичу на синаптичку функцију и дендритску пластичност, нарочито у хипокампусу и префронталном кортексу, и повезани су са бржим когнитивним падом како код здравих старијих особа, тако и код пацијената са благим когнитивним поремећајем и деменцијом типа АБ (232). С друге стране, DHEA и његов сулфат (DHEA-S) показују неуропротективну улогу кроз инхибицију токсичности А β преко σ 1-рецептора, антиинфламаторне ефекте и модулацију метаболизма глукозе и инсулина, што је важно за патогенезу АБ. *Post-mortem* анализе показују повишене нивое DHEA у префронталном кортексу и хипокампусу, што може представљати компензациони одговор на А β и оксидативни стрес (204). Такође, негативна корелација између тау протеина у хипоталамусу и DHEA-S у мозгу и ЦСТ указују на могућу неуропротективну улогу овог хормона (205).

DHEA и DHEA-S утичу на модулацију неуротрансмитерске активности, пре свега ацетилхолина, индиректно делујући преко GABA система као антагонисти GABA_A рецептора (232). Њихова антиоксидативна, антиапоптогичка, антиглукокортикоидна и антиинфламаторна својства доприносе неуропротективним механизмима. Након третмана DHEA примећено је смањење проинфламаторних цитокина и побољшан унос глукозе у ћелије. С обзиром на то да се АБ често назива „дијабетес тип 3“ због повезаности са инсулинском резистенцијом и IGF абнормалностима, способност DHEA/DHEA-S да побољшају инсулинску сензитивност и секрецију инсулина може допринети смањењу ризика за развој деменције (232).

Занимљив је ефекат DHEA на кортизол који се спомиње у радовима неких аутора. У једној студији је урађена процена ефекта примене DHEA на концентрације кортизола код здравих старијих жена и мушкараца где су једном сваког јутра испитаници узимали *per os* или плацебо или 200 mg DHEA. Током 24 сата су мерене концентрације DHEA и кортизола првог дана (плацебо), 8. дана (DHEA доза 1), 15. дана (DHEA доза 8), 22. дана (DHEA доза 15) и 29. дана (плацебо доза испирања 7 “washout”). Наводи се да је примена DHEA резултирала смањењем концентрације кортизола у плазми (средње, максимално и/или AUC) код здравих старијих жена и мушкараца. Кортизол-снижавајући ефекат DHEA био је израженији код жена него код мушкараца у овом истраживању; полне разлике у концентрацијама између дана показале су да је у односу на први дан кортизол нижи 15, 22. и 29. дана код жена и 15. дана код мушкараца (246).

Због антагонистичког односа кортизола и DHEA-S, повишени кортизол у раним фазама болести може бити делимично компензован очуваном физиолошким нивоима DHEA-S, који имају неуропротективна и антиглукокортикоидна својства (203, 232, 247). Ова реакција представља адаптивни одговор на стрес изазван неуродегенерацијом. Налаз повишених вредности кортизола уз очуване нивое DHEA-S код пацијената са деменцијом могао би указивати на покушај организма да успостави хормонску равнотежу и умањи штетне ефекте глукокортикоидне дисфункције (168).

У једном истраживању је рађена процена циркадијалног ритма DHEA, кортизола и моларног односа кортизол/DHEA код старих испитаника лечених или плацебом или једном дозом DHEA од 50 mg, оба примењена орално, а циркадијални профили су упоређени са онима добијеним код младих контролних испитаника, па је закључено да је група младих испитаника имала циркадијални ритам за серумске концентрације и

DHEA и кортизола, али не и ритам за моларни однос кортизол/DHEA. У групи старих који су примили плацебо циркадијални ритам DHEA је био потпуно искључен, док су примећени значајни ритмички обрасци и за кортизол и за моларни однос кортизол/DHEA. У сваком тренутку моларни однос кортизол/DHEA је био значајно већи код ових испитаника у односу на младу групу. У групи старих који су примили једну дозу DHEA циркадијални ритам DHEA је потпуно враћен и упоредив са оним који је примећен у младој групи. Аналогно опажањима код младих испитаника, профил моларног односа кортизол/DHEA код ових испитаника није показао циркадијалну ритмичност, вредности су скоро у потпуности биле упоредиве са онима примећеним код младих контрола. Једна доза од 50 mg DHEA орално примењена у 7 часова ујутру враћа циркадијалну ритмичност DHEA у серуму и готово у потпуности нормализује 24-часовни профил моларног односа кортизол/DHEA код старих испитаника, без утицаја на циркадијални ритам кортизола (248).

Поређење односа кортизол/DHEA-S показало је значајно већи индекс у групи са деменцијом (259,48 vs. 179,15), што указује на потенцијални биомаркер хормонског стреса и смањене неуропротекције код пацијената са АБ. Дисбаланс у овом хормонском односу може одражавати транзицију из компензоване у декомпензовану фазу болести, служећи као индикатор прогресије и тежине когнитивног оштећења. Недавне студије показале су да је повишени кортизол и однос кортизол/DHEA-S позитивно повезан са нивоима р-тау и негативно са запремином амигдале и инсуле, што додатно потврђује значај овог показатеља у патофизиологији АБ (18, 249).

У светлу добијених резултата, који указују на повезаност сниженог серумског DHEA-S и повишеног односа кортизол/DHEA-S са присуством и тежином когнитивног оштећења, поставља се питање потенцијалне терапијске улоге суплементације DHEA код старије популације и оболелих од АБ. Иако наша студија није имала интервенциони карактер, добијени налази се уклапају у шири контекст истраживања која испитују могућност модификације неуроендокриног статуса у циљу очувања когнитивних функција. У том контексту, значајно је критички сагледати резултате досадашњих клиничких и експерименталних студија суплементације DHEA и њихову применљивост у људској популацији. Обзиром на горе наведено, постоји општа сагласност у литератури да би суплементација DHEA могла имати повољне ефекте на когнитивне функције код старијих особа. Поред тога, поједине студије указују да низак циркулишући ниво DHEA(S) може играти улогу у развоју АБ (205), као и у појединим доменима оштећења памћења (250), што додатно подржава хипотезу да би супституција DHEA(S) могла имати повољан ефекат на когницију у старијој популацији. Међутим, до сада клиничке студије супституције DHEA(S) нису пружиле убедљиве доказе у прилог овој хипотези. Спроведене студије надокнаде DHEA код здраве старије популације, било краткотрајне или дуготрајне примене (до 12 месеци), углавном нису показале значајан користан ефекат на памћење (251, 252), док су неке чак указале и на потенцијално негативан утицај на меморијске функције (253). Такође, супституција DHEA није показала корист у лечењу АБ (254).

Имајући у виду значајне доказе о когнитивној користи DHEA у студијама на глодарима, поставља се питање зашто се слични узрочни ефекти не уочавају у истраживањима на људима. Могућа објашњења могу се налазити у начину примене терапије и примењеној дози, као и у трајању терапије (160). Поред тога, треба нагласити да се у експерименталним студијама на глодарима често се користи

сулфатни облик DHEA. Познато је да DHEA има кратак полуживот од око 30 минута, док полуживот DHEA-S може износити и до 12 часова, те брзи клиренс DHEA може представљати једно од објашњења изостанка уочених клиничких ефеката код људи. Додатно, постоје значајне разлике у функцији надбубрежних жлезда између глодара и људи. Док код људи надбубрежне жлезде представљају главни извор синтезе DHEA(S), код глодара оне практично не учествују у овој продукцији, па се претпоставља да се већина, ако не и сви активни хормони, производе локално у ткивима. Такође, код глодара није уочен карактеристичан пад производње DHEA(S) повезан са старењем, што може умањити физиолошку релевантност супституције овог хормона у односу на примате и људе (255).

Важно је нагласити и да су клиничка испитивања код људи углавном спровођена код старијих особа са већ сниженим циркулишућим концентрацијама DHEA(S), при чему је примарно испитивана могућност да суплементација овог хормона преокрене већ постојећи когнитивни пад. За сада, међутим, није испитивано да ли одржавање „младачких“ циркулишућих концентрација DHEA(S) током живота може имати превентивни ефекат или одложити појаву когнитивног оштећења повезаног са старењем (221). Поједине интервенционе студије су показале ограничене и полом условљене ефекте. Тако је у једном унакрсном истраживању након две недеље примене DHEA код жена утврђено значајно побољшање непосредне и одложене визуелне меморије у поређењу са плацебом, док код мушкараца није забележен сличан ефекат, нити је уочено побољшање вербалне меморије. Додатно, након психосоцијалног стреса, перформансе плацебо групе су се значајно погоршале на тесту селективне пажње, док такав пад није уочен у DHEA групи. Ипак, у односу на плацебо, примена DHEA је била повезана са значајним погоршањем перформанси на тесту визуелне меморије након деловања стресора (165).

Када су у питању резултати нашег истраживања, анализа хормонских параметара по полу (Табела 10) открила је интересантне обрасце. У односу на DHEA-S, мушкарци из контролне групе имали су значајно више вредности у поређењу са женама, што је у складу са претходним истраживањима која показују да мушкарци у физиолошким условима имају веће концентрације DHEA-S, посебно у младим годинама (6, 25, 256). Код пацијената са деменцијом, међутим, овај полни образац није био присутан; мушкарци су имали значајно ниже вредности DHEA-S у односу на контролну групу, док код жена није уочена статистички значајна разлика. Овај налаз сугерише да сама болест може утицати на регулацију DHEA-S и да би АБ могла изазвати израженији пад овог хормона код мушкараца, бришући уобичајене разлике у нивоу DHEA-S између полова. Иако је код оба пола са деменцијом забележен значајно виши однос кортизол/DHEA-S у поређењу са контролном групом, очувани полни обрасци у контролној популацији потврђују улогу DHEA-S као неуропротективног фактора. Ови резултати отварају питање да ли пол може модулирати хормонске промене и повезаност са когнитивним дефицитима у раним фазама АБ, што би требало детаљније испитати у будућим студијама. Посебно, могуће је да мушкарци буду вулнерабилнији на хормонски стрес узрокован смањењем DHEA-S, што може допринети бржем прогресу когнитивног опадања (18).

Анализа старосних разлика у нивоима DHEA-S (Табела 11) додатно указује на сложену интеракцију између физиолошког старења, хормонске регулације и патолошких процеса повезаних са АБ. Иако се DHEA-S физиолошки смањује са

годинама услед постепеног пада надбубрежних андрогена, што је доследно описано у бројним студијама, у нашем истраживању је уочен образац који делимично одступа од овог очекивања. Наиме, значајно ниже вредности DHEA-S код испитаника са деменцијом забележене су управо у старосној групи 65–75 година, док у најстаријој групи ова разлика није била статистички значајна. Сличан образац расподеле нивоа DHEA-S описан је и у нашој пилот студији (232), где је наглашено да је овакво одступање од очекиваног старосног пада хормона могуће објаснити утицајем терапије која се чешће примењује у старијем животном добу, као и потенцијалним компензационим механизмима који се активирају као одговор на неуродегенеративне процесе код АБ. Додатно, метаболички фактори, као што је хиперлипипропротеинемија, могу теоријски допринети повећаној доступности супстрата за синтезу DHEA-S, мада се овај механизам сматра мање вероватним. Такође, ограничена величина узорка у појединачним старосним групама може утицати на варијабилност добијених резултата. Поред тога, можда и најзначајније, могуће је да је у средњој старосној групи забележен већи број испитаника са тежим когнитивним поремећајем у односу на најстарију старосну групу, што је додатно могло утицати на уочене разлике у нивоу DHEA-S.

Посебно је значајно да је слична расподела нивоа DHEA-S уочена и у контролној групи, што сугерише да старосне разлике саме по себи вероватно нису директна последица АБ. Међутим, у контексту испитаника са деменцијом, овај налаз се може тумачити и као последица израженијег утицаја саме болести на пад DHEA-S у средњем старијем животном добу, у поређењу са ефектом физиолошког старења. Оваква интерпретација је нарочито релевантна уколико је у старосној групи 65–75 година био већи удео испитаника са тежим клиничким облицима АБ у односу на најстарију групу, што би могло довести до убрзаног губитка неуропротективног потенцијала DHEA-S (232). У том смислу, наши резултати указују да промене нивоа DHEA-S у АБ не одражавају искључиво хронолошко старење, већ и динамичке, фазно условљене патофизиолошке процесе који прате прогресију болести. Ово додатно подржава концепт да је однос кортизол/DHEA-S осетљивији и клинички релевантнији показатељ хормонског дисбаланса од апсолутних вредности појединачних хормона, нарочито у контексту старосно условљене хетерогености пацијената са АБ (257).

Анализа вредности DHEA-S у односу на старосне категорије, посматрана кроз поделу у референтне опсеге, није показала статистички значајне разлике између групе са деменцијом и контролне групе. У свим старосним групама највећи број испитаника имао је вредности DHEA-S у физиолошком опсегу, уз појединачне случајеве снижених или повишених концентрација, који су били нешто чешћи у најстаријој старосној категорији. Сличан образац уочен је и приликом анализе у односу на пол, при чему је у обе групе доминирао нормалан ниво DHEA-S, без значајних разлика у учесталости патолошких вредности. Овакви резултати указују да категоризација DHEA-S у односу на референтне вредности има ограничену осетљивост у откривању суптилних, али клинички значајних промена у хормонској регулацији код старије популације и пацијената са АБ. Референтни опсези DHEA-S су релативно широки и дефинисани пре свега у односу на здраву популацију, те не морају одражавати функционални дисбаланс надбубрежне функције који настаје у условима хроничног стреса, неуродегенерације и метаболичких поремећаја. Стога је могуће да се значајне промене у хормонском статусу манифестују као квантитативни помаци унутар физиолошких граница, а не као јасна патолошка одступања. У литератури се, међутим, наводи да је смањена концентрација DHEA-S у плазми чешће присутна код пацијената са АБ у поређењу са

старосно усаглашеним контролама (215), као и да постоје претпоставке о потенцијалном повољном ефекту DHEA у успоравању процеса старења и неуродегенерације (214). У студијама у којима су анализирани континуалне вредности DHEA и DHEA-S, показане су значајно ниже концентрације ових хормона код пацијената са АБ, уз очувану међусобну корелацију DHEA и DHEA-S у обе групе, што указује на функционалну повезаност ових параметара и у физиолошким и у патолошким условима (231). Разлике између ових налаза и резултата нашег истраживања могу се, бар делимично, објаснити методолошким приступом. Док су наведене студије фокусиране на упоређивање средњих концентрација хормона, у нашем истраживању анализа по референтним опсезима није показала значајне разлике, што не искључује постојање релативног пада DHEA-S код пацијената са деменцијом.

Корелација DHEA-S са старашћу, полом и клиничким карактеристикама показује различите обрасце регулације овог хормона у контролној и деменцијској групи, што може одражавати потенцијалне компензационе механизме у условима неуродегенерације. У контролној групи постоји значајна повезаност са полом и старашћу: жене имају ниже вредности DHEA-S него мушкарци, а нижи нивои повезани су са старијим животним добом.

У групи са деменцијом DHEA-S није показивао значајну повезаност са полом или старашћу. Такође, у односу на категорије МоСА, MMSE и глобални CDR скор, није утврђена статистички значајна разлика у DHEA-S ни између подгрупа пацијената са деменцијом, ни у поређењу са контролном групом (Табела 14). Међутим, примећује се тенденција смањења DHEA-S са повећањем тежине когнитивног поремећаја: пацијенти са благим когнитивним поремећајем имају највише вредности, док пацијенти са средње тешким и тешким поремећајем имају ниже нивое (Графикони 3–5). Поред тога, у групи са деменцијом показана је јака веза са трајањем болести: дужи период трајања повезан је са нижим вредностима DHEA-S (Табела 15). Са осталим клиничким варијаблама није уочена значајна повезаност ни у једној од група.

Овај образац указује да тежина и прогресија когнитивног поремећаја могу утицати на смањење DHEA-S, што је у складу са физиолошким профилем секреције овог хормона и претходним експерименталним студијама. Потенцијални механизми укључују спору прогресију болести код појединих пацијената, као и компензационе неуропротективне ефекте DHEA-S. У *in vitro* моделима, DHEA-S спречава смањење виталности неурона изазвано А β 24 олигомерима, утичући на митохондријалну функцију, апоптозу и сигналне путеве PI3K/Akt и Bcl2/Bax. *In vivo* студије на 3хТg-AD мишевима показале су да акутна примена DHEA-S доводи до значајно мањег броја А β плакова у моторном кортексу (222).

Додатно, недавни прегледни радови истичу да неуростероиди, укључујући DHEA, прегненолон (PREG), прогестерон (P4) и алопрегнанолон (ALLO), делују као мултитаргетни молекули са антиинфламаторним, цитопротективним и неуротрофним својствима, стимулишући синтезу и ослобађање BDNF, ремијелинизацију и регенерацију неурона. Ови хормони могу да делују кроз више рецепторских система, укључујући GABA_A и НМДА рецепторе, σ 1/ σ 2 рецепторе, мембранске прогестеронске рецепторе (mPR) и митохондријалне протеине као што су PGRMC1/2 и компоненти mPTP, што омогућава брзе негеномске механизме неуропротекције. Ови молекуларни ефекти подржавају претпоставку да DHEA-S може имати антиапоптоичке и антиагрегационе ефекте у условима неуродегенерације, као што показују

експерименталне студије на *in vitro* моделима $A\beta$ токсичности и *in vivo* студије на 3хТg-AD мишевима. У том контексту, тенденција смањења DHEA-S са напредовањем когнитивног поремећаја, коју смо уочили у нашем узорку, може одражавати његову потенцијалну неуропротективну улогу, подупирући закључак да чак и релативне промене у овом хормону могу бити значајне за одржавање неуроендокрине и когнитивне хомеостазе (258).

Наши налази, у комбинацији са претходним експерименталним подацима, указују да интеграција анализа DHEA-S, кортизол/DHEA-S, трајања болести и клиничког статуса представља адекватан приступ за процену улоге надбубрежне осовине у патогенези и прогресији когнитивног оштећења у АБ (257).

Корелација DHEA-S са MMSE скором у групи са деменцијом није показала значајну повезаност, што указује да апсолутне вредности овог хормона нису директно повезане са глобалним когнитивним перформансама у испитиваној популацији. Слично томе, корелација DHEA-S са тестом цртања сата (Табела 17) није показала значајну повезаност ни у једној од група, што указује на то да овај хормон можда не одражава конкретне аспекте извршних функција у одређеном временском тренутку. Међутим, корелација DHEA-S са лабораторијским параметрима и индексима показала је значајну везу само у случајевима параметара који су изведени директно из DHEA-S, при чему је у обе анализирание групе постојала јака негативна корелација: како DHEA-S расте, тако се смањују индекси као што су однос кортизола и DHEA и однос HOMA-IR индекса и DHEA-S (Табела 18). Ово указује да DHEA-S можда има већу улогу као регулатор хормонског и метаболичког баланса него као директни корелат когнитивних перформанси. Добијени резултати подржавају претходне закључке да промене у нивоу DHEA-S у АБ могу имати карактер компензационих, релативних помака унутар физиолошких граница, који могу бити важни за одржавање хормонске и метаболичке хомеостазе, а не директно пропорционално одражавати когнитивни пад (192).

Наши налази о изостанку значајне повезаности између апсолутних вредности DHEA-S и когнитивних домена у складу су са резултатима неких других аутора који су испитивали улогу овог хормона у АБ. У студији коју су спровели Бо и сарадници испитивана је веза између нивоа серумског дегидроепиандростерон сулфата (DHEA-S) и Алцхајмерове деменције, као и оштећења у одређеним когнитивним доменима: памћењу, језику, пажњи и радној меморији. У истраживању је учествовало 158 пацијената са први пут дијагностикованом Алцхајмеровом деменцијом (просечна старост $75,5 \pm 6,7$ година, од чега 46 мушкараца) и 158 контролних особа подударних по старости и полу. Као секундарни циљ, у тој студији је испитивано и да ли почетни нивои DHEA-S имају везу са кумулативном шестогодишњом смртношћу. Резултати су показали негативну корелацију између нивоа DHEA-S и старости ($R = -0,25$; $p < 0,001$). Анализа по старосним групама није показала значајне разлике у нивоима DHEA-S између пацијената са Алцхајмеровом деменцијом и особа из контролне групе. Такође, није пронађена значајна повезаност између нивоа DHEA-S и оштећења у изабраним когнитивним областима. Коксова регресија показала је да почетни нивои DHEA-S нису били повезани са кумулативном шестогодишњом смртношћу. Закључно, у узорку пацијената са недавно дијагностикованом Алцхајмеровом деменцијом није уочена значајна повезаност између присуства болести или когнитивних оштећења и нивоа DHEA-S, нити су почетни нивои DHEA-S били повезани са кумулативном смртношћу код оболелих и контрола (259).

У нашем истраживању, корелација DHEA-S са лабораторијским параметрима и индексима није показала значајну повезаност, осим са параметрима који су изведени из DHEA-S. Тако је у обе анализиране групе уочена јака негативна корелација са односом кортизола и DHEA-S и односом НОМА-IR индекса и DHEA-S, што указује да са порастом DHEA-S нивои ових индекса опадају (Табела 18). Корелација кортизола са укупним когнитивним скоровима показала је једино јаку позитивну повезаност са CDR, док са осталим тестовима није утврђена значајна веза у групи пацијената са деменцијом, нити у контролној групи са МоСА скором (Табела 19). Слично, корелација односа кортизол/DHEA-S са MMSE, МоСА и CDR у обе групе није показала значајну повезаност (Табела 20).

У контролној групи, пол и старост објашњавају 23,9% варијабилности DHEA-S (Табела 21), што је у складу са претходним закључцима да физиолошки нивои овог хормона зависе од старосних и полних фактора. Студија коју су спровели Јанг и сарадници (260) јасно показује да код нормалних здравих мушких и женских особа до 70 година старости нивои DHEA-S у серуму значајно опадају са годинама. Иако нису спровели лонгитудинално истраживање, напомињу да код једне особе нивои DHEA-S могу да варирају током времена, али је општи тренд пад. Упркос високој варијабилности нивоа DHEA-S у серуму међу појединцима, утврђена је веома значајна разлика између полова, иако неке друге студије сугеришу да је ова варијација углавном последица разлика у стопи клиренса DHEA-S између мушкараца и жена. Њихови резултати показују да су нивои DHEA-S достигли врхунац у доби од 20 до 29 година код мушкараца и у 17 до 19 година код жена, као и да је приметан благи пораст просечних нивоа DHEA-S код жена у доби од 35 до 44 године (260).

У нашем узорку, у групи пацијената са деменцијом мултирегесионом анализом варијабилност DHEA-S је објашњена у 17,3% уз помоћ вредности кортизола (Табела 22), што указује да апсолутни нивои овог хормона у условима неуродегенерације нису једноставно предвидиви на основу демографских или клиничких параметара, већ да је њихова регулација под утицајем комплексних компензационих и патофизиолошких механизма. Ови налази добијају додатну подршку у литератури. Пан и сарадници спровели су систематски преглед и мета-анализу 31 студије, користећи претрагу база PubMed, Embase, Web of Science и Psyc-ARTICLES. Резултати су показали да није постојала статистички значајна повезаност између нивоа дехидроепиандростерона и АБ стандардизована разлика средњих вредности: 0,51; 95% ИП: -0,44 до 1,45; $Z = 1,06$; $p = 0,29$). С друге стране, пацијенти са АБ имали су значајно нижи ниво дехидроепиандростерон-сулфата у поређењу са контролном групом (стандардизована средња разлика: -0,69; 95% ИП: -1,17 до -0,22; $Z = -2,84$; $p < 0,01$). Аутори закључују да смањене концентрације DHEA-S могу бити важан индикатор АБ, иако су потребна даља истраживања како би се утврдило да ли се DHEA-S може користити као дијагностички алат (192).

Анализа сензитивности показала је да се припадност групи са деменцијом или контролној групи може предвидети на основу односа кортизола и DHEA-S (Табела 23 и Графикон 6). Гранична вредност односа кортизола и DHEA-S која предвиђа припадност групи деменције је $>220,44$, са сензитивношћу 62,70% и специфичношћу 66,70%. Овај налаз је у складу са претходним истраживањима која указују да однос кортизола и DHEA-S представља осетљивији показатељ дисбаланса хипоталамо-хипофизно-адrenalне осе и алостатског оптерећења него апсолутне вредности појединачних

хормона (257). У контексту АБ, повишен кортизол и релативни дефицит DHEA-S могу одражавати поремећен баланс између катаболичких и неуропротективних механизма, што је повезано са хроничним стресом, неуродегенерацијом и когнитивним падом (249). Стога, иако апсолутни нивои DHEA-S могу бити релативно независни од старости и пола код пацијената са деменцијом, односи кортизола и DHEA-S могу представљати потенцијалне биомаркере патофизиолошких промена повезаних са болешћу.

5.1 ОГРАНИЧЕЊА СТУДИЈЕ

Приликом интерпретације добијених резултата неопходно је узети у обзир одређена методолошка ограничења ове студије. Једно од основних ограничења односи се на дизајн истраживања, које је спроведено као студија пресека. Овакав приступ омогућава увид у однос између хормонских параметара и когнитивног статуса у једном временском тренутку, али ограничава могућност доношења закључака о узрочно-последичним везама и не омогућава праћење динамике промена нивоа DHEA-S током прогресије болести. Лонгитудиналне студије биле би потребне како би се потврдиле ове везе и проценили потенцијални прогностички маркери. Међутим, упркос овом ограничењу, јасне и статистички значајне разлике између испитаника са АБ и когнитивно очуваних контрола, као и доследан тренд снижења DHEA-S са порастом тежине когнитивног оштећења, указују на биолошки релевантну повезаност која оправдава даље истраживање ових параметара као потенцијалних биомаркера.

Могућност утицаја конфундирајућих фактора представља додатно ограничење ове студије. Иако су у анализи узети у обзир кључни демографски и клинички параметри, као што су старост, пол и присуство коморбидитета, није било могуће у потпуности контролисати све факторе који могу утицати на хормонски статус и когнитивне функције. Непознати или непроцењени фактори, укључујући ниво физичке активности, исхрану, хронични психосоцијални стрес и употребу одређених лекова које испитаници можда нису навели да користе, могли су утицати на добијене резултате, што ограничава могућност дефинитивног повезивања нивоа DHEA-S са когнитивним функцијама. Ипак, пажљив избор испитаника, усклађеност контролне групе и примена стандардизованих и клинички валидираних когнитивних тестова значајно умањују ризик од систематске пристрасности и доприносе поузданости добијених налаза.

Варијације у полу и старосним групама такође представљају важан изазов. Утврђене разлике у DHEA-S између мушкараца и жена, као и старосне промене у хормонским нивоима, могу компликовати интерпретацију резултата, нарочито када узорак није довољно велики да покрије све подгрупе. Стога је неопходно опрезно закључивати о улози DHEA-S у различитим демографским категоријама.

На крају, генерализованост резултата је ограничена узорком из једног здравственог центра и једне популације. Разлике у генетици, социоекономском статусу, животним навикама и приступу здравственој заштити могу утицати на применљивост налаза на друге групе. Ова ограничења наглашавају потребу за будућим истраживањима са још већим узорком, лонгитудиналним праћењем и свеобухватним контролисањем потенцијалних конфундинг-фактора како би се потврдила улога DHEA-S у когнитивним функцијама.

5.2 ИМПЛИКАЦИЈЕ И ПРАВЦИ БУДУЋИХ ИСТРАЖИВАЊА

Резултати ове студије указују на више релевантних праваца за будућа истраживања у области неуроендокрине регулације и когнитивног оштећења. Пре свега, неопходне су лонгитудиналне студије које би омогућиле праћење промена нивоа DHEA-S и односа кортизол/DHEA-S током различитих фаза АБ, како би се прецизније дефинисала њихова временска динамика и потенцијална прогностичка вредност у односу на појаву и напредовање когнитивног оштећења.

Будућа истраживања требало би да обухвате и шири спектар биолошких маркера, укључујући параметре инфламације, оксидативног стреса и друге неуростероиде, чиме би се омогућило свеобухватније разумевање комплексне интеракције између неуроендокрине дисфункције и неуродегенеративних процеса. Посебан значај имају студије које комбинују периферне хормонске маркере са неуроимицинг техникама и/или анализом ликвора, јер би такав мултимодални приступ омогућио прецизније повезивање серумских налаза са централним патолошким променама. Истовремено, потребно је додатно испитати полно- и старосно-специфичне разлике у регулацији DHEA-S и њихов клинички значај у контексту когнитивног пропадања.

Добијени резултати такође отварају простор за будућа интервенциона истраживања усмерена на модификацију односа кортизол/DHEA-S, било фармаколошким или нефармаколошким приступима. Таква истраживања могла би допринети процени клиничке релевантности ових параметара и њиховог потенцијала као терапијских циљева, уз неопходан опрез у погледу безбедности, индивидуализације терапије и јасно дефинисаних исхода. С обзиром на то да, увидом у нама доступну литературу, до сада није спроведено овакво детаљно когнитивно испитивање и градирање у директној корелацији са хормонским параметрима као што је DHEA-S, посебно не у српској популацији, наша студија пружа јединствену основу за даља истраживања и наглашава потенцијал овог приступа у откривању неуроендокриних маркера и биолошки релевантних механизма у АБ.

6. ЗАКЉУЧЦИ

На основу добијених резултата истраживања могу се изнети следећи закључци:

1. Испитаници са деменцијом имали су повишен ниво глукозе у односу на контролну групу (30% у односу на 12,3%). Пушење је било значајно чешће у контролној групи (43,9% у односу на 15,7%). Остали коморбидитети и фактори ризика нису показали значајну разлику између група, што сугерише да метаболички фактори имају израженију улогу у разликовању испитиваних група у овом узорку.
2. Испитаници мушког пола са деменцијом имали су ниже вредности серумског DHEA-S у односу на когнитивно очуване мушкарце.
3. Забележен је снижен серумски DHEA-S у АБ групи у односу на контролне испитанике у старосној групи од 65–75 година код оба пола.
4. Ниво кортизола у серуму је био у просеку значајно већи у групи са деменцијом у односу на когнитивно очувану контролну групу, а такође је примећен и пораст серумског кортизола са годинама старости испитаника у АБ групи.
5. Однос кортизол/DHEA-S у серуму био је значајно већи у групи са деменцијом код оба пола.
6. Ниво DHEA-S није показао статистички значајну корелацију са когнитивним постигнућима на коришћеним тестовима процене, али је уочено да са порастом тежине когнитивног поремећаја долази до смањења нивоа DHEA-S у серуму. Једино је кортизол показао јаку позитивну корелацију са укупним CDR скором за клиничко рангирање тежине деменције.
7. Са дужином трајања болести бележи се прогресивно смањење серумског DHEA-S, што имлицира негативну повезаност нивоа DHEA-S и трајања болести.
8. Мултирегесионом анализом добијен је модел на граници статистичке значајности којим би се варијабилност DHEA-S могла делимично објаснити вредностима кортизола.
9. Анализа сензитивности показала је да однос кортизол/DHEA-S може делимично предвидети припадност испитаника групи са деменцијом, што указује на потенцијалну употребу овог параметра као комплементарног биомаркера у дијагностичкој процени деменције, нарочито у комбинацији са клиничким и когнитивним показатељима.
10. У целини, добијени резултати подржавају интегративни модел патогенезе АБ, у коме хормонски дисбаланс, метаболички поремећаји и когнитивно оштећење представљају међусобно повезане и узајамно појачавајуће компоненте сложеног патофизиолошког процеса.

7. ЛІТЕРАТУРА

1. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw Hill Education Medical; 2015.
2. Klinge CM, Clark BJ, Prough RA. Dehydroepiandrosterone Research: Past, Current, and Future. *Vitam Horm*. 2018;108:1-28. doi: 10.1016/bs.vh.2018.02.002.
3. Herrington DM, Gordon GB, Achuff SC, Trejo JF, Weisman HF, Kwiterovich PO Jr, et al. Plasma dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in patients undergoing diagnostic coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16(6):862-70. doi: 10.1016/s0735-1097(10)80334-1.
4. Baulieu EE, Thomas G, Legrain S, Lahlou N, Roger M, Debuire B, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(8):4279-84. doi: 10.1073/pnas.97.8.4279.
5. Quinn TA, Robinson SR, Walker D. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate: Roles in brain function and disease. In: Drevenšek G, editor. *Sex Hormones in Neurodegenerative Processes and Diseases*. London: IntechOpen; 2018. doi:10.5772/intechopen.71141.
6. 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; 16: 285-94. doi: 10.1089/rej.2013.1425.
7. Samardzic J, Hencic B, Jancic J, Jadzic D, Djuric M, Obradovic DI, et al. Neurosteroid dehydroepiandrosterone improves active avoidance retrieval and induces antidepressant-like behavior in rats. *Neurosci Lett*. 2017;660:17-21. doi: 10.1016/j.neulet.2017.09.013.
8. Dhatariya KK, Nair KS. Dehydroepiandrosterone: is there a role for replacement? *Mayo Clin Proc*. 2003;78(10):1257-73. doi: 10.4065/78.10.1257.
9. Labrie F, Luu-The V, Bélanger A, Lin SX, Simard J, Pelletier G, et al. Is dehydroepiandrosterone a hormone? *J Endocrinol*. 2005;187(2):169-96. doi: 10.1677/joe.1.06264.
10. Roth GS, Lane MA, Ingram DK, Mattison JA, Elahi D, Tobin JD, et al. Biomarkers of caloric restriction may predict longevity in humans. *Science*. 2002;297(5582):811. doi: 10.1126/science.1071851.
11. Li R, E L, Zha N. Circulating dehydroepiandrosterone sulfate level and cardiovascular or all-cause mortality in the elderly population: a meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2020;9(5):3537-45. doi: 10.21037/apm-20-441.
12. PubChem Compound Summary for Dehydroepiandrosterone [Internet]. National Center for Biotechnology Information (US). [cited 2025 Nov 29]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dehydroepiandrosterone>
13. FDA Substance Registration System - Unique Ingredient Identifier (UNII) [Internet]. U.S. Food and Drug Administration; [cited 2025 Nov 29]. Available from: <https://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/>
14. Dumas de la Roque E, Savineau JP, Bonnet S. Dehydroepiandrosterone: A new treatment for vascular remodeling diseases including pulmonary arterial hypertension. *Pharmacol Ther*. 2010;126(2):186-99. doi: 10.1016/j.pharmthera.2010.02.003.

15. Pepping J. DHEA: dehydroepiandrosterone. *Am J Health Syst Pharm.* 2000;57(22):2048-50, 2053-4, 2056. doi: 10.1093/ajhp/57.22.2048.
16. Hinson JP, Raven PW. DHEA deficiency syndrome: a new term for old age? *J Endocrinol.* 1999;163:1-5. doi: 10.1677/joe.0.1630001.
17. Papadopoulou-Marketou N, Kassi E, Chrousos GP. Adrenal androgens and aging. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. [Updated 2023 Jan 18; cited 2025 Nov 29]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279006/>
18. Nenezic N, Kostic S, Strac DS, Grunauer M, Nenezic D, Radosavljevic M, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA): Pharmacological Effects and Potential Therapeutic Application. *Mini Rev Med Chem.* 2023;23(8):941-52. doi: 10.2174/1389557522666220919125817.
19. Rainey WE, Carr BR. Adrenal androgens in human physiology. *Semin Reprod Med.* 2004;22(4):279-80. doi: 10.1055/s-2004-861544.
20. Rainey WE, Carr BR, Sasano H, Suzuki T, Mason JJ. Dissecting human adrenal androgen production. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13(6):234-9. doi: 10.1016/s1043-2760(02)00609-4.
21. Chehab O, Ouertani M, Chaieb K, Haouala F, Mahdouani K. Hormonal status of cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate in an elderly Tunisian population. *C R Biol.* 2007;330(10):755-63. doi: 10.1016/j.crv.2007.08.004.
22. Labrie F, Bélanger A, Luu-The V, Labrie C, Simard J, Cusan L, et al. DHEA and the intracrine formation of androgens and estrogens in peripheral target tissues: its role during aging. *Steroids.* 1998;63(5-6):322-8. doi: 10.1016/s0039-128x(98)00007-5.
23. Labrie F, Luu-The V, Labrie C, Bélanger A, Simard J, Lin SX, et al. Endocrine and intracrine sources of androgens in women: inhibition of breast cancer and other roles of androgens and their precursor dehydroepiandrosterone. *Endocr Rev.* 2003;24(2):152-82. doi: 10.1210/er.2001-0031.
24. Manson JM, Sammel MD, Freeman EW, Grisso JA. Racial differences in sex hormone levels in women approaching the transition to menopause. *Fertil Steril.* 2001;75(2):297-304. doi: 10.1016/s0015-0282(00)01723-4.
25. Webb SJ, Geoghegan TE, Prough RA, Michael Miller KK. The biological actions of dehydroepiandrosterone involves multiple receptors. *Drug Metab Rev.* 2006;38:89-116. doi: 10.1080/03602530600569877.
26. Jefcoate C. High-flux mitochondrial cholesterol trafficking, a specialized function of the adrenal cortex. *J Clin Invest.* 2002;110(7):881-90. doi: 10.1172/JCI16771.
27. Allolio B, Arlt W. DHEA treatment: myth or reality? *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13(7):288-94. doi: 10.1016/s1043-2760(02)00617-3.
28. Labrie F, Luu-The V, Lin SX, Simard J, Labrie C. Role of 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenases in sex steroid formation in peripheral intracrine tissues. *Trends Endocrinol Metab.* 2000;11(10):421-7. doi: 10.1016/s1043-2760(00)00342-8.
29. Hornsby PJ. Aging of the human adrenal cortex. *Ageing Res Rev.* 2002;1(2):229-42. doi: 10.1016/s1568-1637(01)00007-1.
30. Rosenfeld RS, Rosenberg BJ, Fukushima DK, Hellman L. 24-Hour secretory pattern of dehydroisoandrosterone and dehydroisoandrosterone sulfate. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975;40(5):850-5. doi: 10.1210/jcem-40-5-850.
31. Lephart ED, Baxter CR, Parker CR Jr. Effect of burn trauma on adrenal and testicular steroid hormone production. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64(4):842-8. doi: 10.1210/jcem-64-4-842.

32. Longcope C. Dehydroepiandrosterone metabolism. *J Endocrinol.* 1996;150 Suppl:S125-7.
33. Muniyappa R, Wong KA, Baldwin HL, Sorkin JD, Johnson ML, Bhasin S, et al. Dehydroepiandrosterone secretion in healthy older men and women: effects of testosterone and growth hormone administration in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4445-52. doi: 10.1210/jc.2006-0867.
34. Hammer F, Subtil S, Sanning P, Filko D, Lux P, Allolio B, et al. Lack of hepatic conversion of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) to DHEA. *Endocr Res.* 2004;30(4):759-60. doi: 10.1081/erc-200044027.
35. El Kihel L. Oxidative metabolism of dehydroepiandrosterone (DHEA) and biologically active oxygenated metabolites of DHEA and epiandrosterone (EpiA)--recent reports. *Steroids.* 2012;77(1-2):10-26. doi: 10.1016/j.steroids.2011.09.008.
36. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Pratelli L, Vettori C, Bastagli L, et al. Regular moderate intensity physical activity and blood concentrations of endogenous anabolic hormones and thyroid hormones in aging men. *Mech Ageing Dev.* 2001;122(2):191-203. doi: 10.1016/s0047-6374(00)00234-7.
37. Robinzon B, Michael KK, Ripp SL, Winters SJ, Prough RA. Glucocorticoids inhibit interconversion of 7-hydroxy and 7-oxo metabolites of dehydroepiandrosterone: a role for 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases? *Arch Biochem Biophys.* 2003;412(2):251-8. doi: 10.1016/s0003-9861(03)00056-0.
38. Legrain S, Massien C, Lahlou N, Roger M, Debuire B, Diquet B, et al. Dehydroepiandrosterone replacement administration: pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in healthy elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(9):3208-17. doi: 10.1210/jcem.85.9.6805.
39. Zhu Y, Qiu L, Jiang F, Găman MA, Abudoraehem OS, Okunade KS, et al. The effect of dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation on estradiol levels in women: A dose-response and meta-analysis of randomized clinical trials. *Steroids.* 2021;173:108889. doi: 10.1016/j.steroids.2021.108889.
40. Frye RF, Kroboth PD, Kroboth FJ, Stone RA, Folan M, Salek FS, et al. Sex differences in the pharmacokinetics of dehydroepiandrosterone (DHEA) after single- and multiple-dose administration in healthy older adults. *J Clin Pharmacol.* 2000;40(6):596-605.
41. Goldman N, Gleib DA. Sex differences in the relationship between DHEAS and health. *Exp Gerontol.* 2007;42(10):979-87. doi: 10.1016/j.exger.2007.05.005.
42. Carlström K, Brody S, Lunell NO, Lagrelidius A, Möllerström G, Pousette A, et al. Dehydroepiandrosterone sulphate and dehydroepiandrosterone in serum: differences related to age and sex. *Maturitas.* 1988;10(4):297-306. doi: 10.1016/0378-5122(88)90065-5.
43. Sulcová J, Hill M, Hampl R, Masek Z, Nováček A, Ceska R, et al. Effects of transdermal application of DHEA on the levels of steroids, gonadotropins and lipids in men. *Physiol Res.* 2000;49(6):685-93.
44. Arlt W, Haas J, Callies F, Reincke M, Hübler D, Oettel M, et al. Biotransformation of oral dehydroepiandrosterone in elderly men: significant increase in circulating estrogens. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(6):2170-6. doi: 10.1210/jcem.84.6.5789.
45. Clark BJ, Klinge CM. Structure-function of DHEA binding proteins. *Vitam Horm.* 2023;123:587-617. doi: 10.1016/bs.vh.2022.12.002.
46. Teng Y, Radde BN, Litchfield LM, Ivanova MM, Prough RA, Clark BJ, et al. Dehydroepiandrosterone Activation of G-protein-coupled Estrogen Receptor Rapidly

- Stimulates MicroRNA-21 Transcription in Human Hepatocellular Carcinoma Cells. *J Biol Chem.* 2015;290(25):15799-811. doi: 10.1074/jbc.M115.641167.
47. Pérez-Neri I, Montes S, Ojeda-López C, Ramírez-Bermúdez J, Ríos C. Modulation of neurotransmitter systems by dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate: mechanism of action and relevance to psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32(5):1118-30. doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.12.001.
 48. Waxman DJ. Role of metabolism in the activation of dehydroepiandrosterone as a peroxisome proliferator. *J Endocrinol.* 1996;150 Suppl:S129-47.
 49. Meikle AW, Dorchuck RW, Araneo BA, Stringham JD, Evans TG, Spruance SL, et al. The presence of a dehydroepiandrosterone-specific receptor binding complex in murine T cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1992;42(3-4):293-304. doi: 10.1016/0960-0760(92)90132-3.
 50. Meyer P, Meier CA. Mise au point sur la déhydroépiandrostérone (DHEA) [Focus on dehydroepiandrosterone (DHEA)]. *Rev Med Suisse.* 2005;1(6):415-8. French.
 51. Yen SS, Laughlin GA. Aging and the adrenal cortex. *Exp Gerontol.* 1998;33(7-8):897-910. doi: 10.1016/s0531-5565(98)00046-1.
 52. Jones SA, Moore LB, Shenk JL, Wisely GB, Hamilton GA, McKee DD, et al. The pregnane X receptor: a promiscuous xenobiotic receptor that has diverged during evolution. *Mol Endocrinol.* 2000;14(1):27-39. doi: 10.1210/mend.14.1.0409.
 53. Rizner TL, Lin HK, Peehl DM, Steckelbroeck S, Bauman DR, Penning TM. Human type 3 3 α -hydroxysteroid dehydrogenase (aldo-keto reductase 1C2) and androgen metabolism in prostate cells. *Endocrinology.* 2003;144(7):2922-32. doi: 10.1210/en.2002-0032.
 54. Sidhu JS, Omiecinski CJ. An okadaic acid-sensitive pathway involved in the phenobarbital-mediated induction of CYP2B gene expression in primary rat hepatocyte cultures. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997;282(2):1122-9.
 55. Honkakoski P, Negishi M. Protein serine/threonine phosphatase inhibitors suppress phenobarbital-induced Cyp2b10 gene transcription in mouse primary hepatocytes. *Biochem J.* 1998;330(Pt 2):889-95. doi: 10.1042/bj3300889.
 56. Dubrovsky BO. Steroids, neuroactive steroids and neurosteroids in psychopathology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005;29(2):169-92. doi: 10.1016/j.pnpbp.2004.11.001.
 57. Strac DS, Konjevod M, Perkovic MN, Tudor L, Erjavec GN, Pivac N. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and its Sulphate (DHEAS) in Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res.* 2020;17(2):141-57. doi: 10.2174/1567205017666200317092310.
 58. Sundseth SS, Alberta JA, Waxman DJ. Sex-specific, growth hormone-regulated transcription of the cytochrome P450 2C11 and 2C12 genes. *J Biol Chem.* 1992;267(6):3907-14.
 59. Prough RA, Lei XD, Xiao GH, Wu HQ, Geoghegan TE, Webb SJ. Regulation of cytochromes P450 by DHEA and its anticarcinogenic action. *Ann N Y Acad Sci.* 1995;774:187-99. doi: 10.1111/rp10.1196-annals.1402.auindex_1.
 60. Ripp SL, Falkner KC, Pendleton ML, Tamasi V, Prough RA. Regulation of CYP2C11 by dehydroepiandrosterone and peroxisome proliferators: identification of the negative regulatory region of the gene. *Mol Pharmacol.* 2003;64(1):113-22. doi: 10.1124/mol.64.1.113.
 61. Gu S, Ripp SL, Prough RA, Geoghegan TE. Dehydroepiandrosterone affects the expression of multiple genes in rat liver including 11 beta-hydroxysteroid

- dehydrogenase type 1: a cDNA array analysis. *Mol Pharmacol.* 2003;63(3):722-31. doi: 10.1124/mol.63.3.722.
62. Apostolova G, Schweizer RA, Balazs Z, Kostadinova RM, Odermatt A. Dehydroepiandrosterone inhibits the amplification of glucocorticoid action in adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288(5):E957-64. doi: 10.1152/ajpendo.00442.2004.
 63. Ricketts ML, Shoemith KJ, Hewison M, Strain A, Eggo MC, Stewart PM. Regulation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in primary cultures of rat and human hepatocytes. *J Endocrinol.* 1998;156(1):159-68. doi: 10.1677/joe.0.1560159.
 64. Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, Morton NM, Mullins JJ, Seckl JR, et al. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science.* 2001;294(5549):2166-70. doi: 10.1126/science.1066285.
 65. Nippoldt TB, Nair KS. Is there a case for DHEA replacement? *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1998;12(3):507-20. doi: 10.1016/s0950-351x(98)80286-3.
 66. Sahu P, Gidwani B, Dhongade HJ. Pharmacological activities of dehydroepiandrosterone: A review. *Steroids.* 2020;153:108507. doi: 10.1016/j.steroids.2019.108507.
 67. Cai JJ, Wen J, Jiang WH, Lin J, Hong Y, Zhu YS. Androgen actions on endothelium functions and cardiovascular diseases. *J Geriatr Cardiol.* 2016;13(2):183-96. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.02.003.
 68. Savineau JP, Marthan R, Dumas de la Roque E. Role of DHEA in cardiovascular diseases. *Biochem Pharmacol.* 2013;85(6):718-26. doi: 10.1016/j.bcp.2012.12.004.
 69. Aoki K, Terauchi Y. Effect of Dehydroepiandrosterone (DHEA) on Diabetes Mellitus and Obesity. *Vitam Horm.* 2018;108:355-65. doi: 10.1016/bs.vh.2018.01.008.
 70. Wang X, Feng H, Fan D, Zou G, Han Y, Liu L. The influence of dehydroepiandrosterone (DHEA) on fasting plasma glucose, insulin levels and insulin resistance (HOMA-IR) index: A systematic review and dose response meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med.* 2020;55:102583. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102583.
 71. Rutkowski K, Sowa P, Rutkowska-Talipska J, Kuryliszyn-Moskal A, Rutkowski R. Dehydroepiandrosterone (DHEA): hypes and hopes. *Drugs.* 2014;74(11):1195-207. doi: 10.1007/s40265-014-0259-8.
 72. Kirby DJ, Buchalter DB, Anil U, Leucht P. DHEA in bone: the role in osteoporosis and fracture healing. *Arch Osteoporos.* 2020;15(1):84. doi: 10.1007/s11657-020-00755-y.
 73. Williams JR. The effects of dehydroepiandrosterone on carcinogenesis, obesity, the immune system, and aging. *Lipids.* 2000;35(3):325-31. doi: 10.1007/s11745-000-0529-7.
 74. Lin XH, Choi IS, Koh YA, Cui Y. Effects of combined bacille Calmette-Guérin and dehydroepiandrosterone treatment on established asthma in mice. *Exp Lung Res.* 2009;35(3):250-61. doi: 10.1080/01902140802626656.
 75. Elprince M, Kishk EA, Metawie OM, Albiely MM. Ovarian stimulation after dehydroepiandrosterone supplementation in poor ovarian reserve: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;302(2):529-34. doi: 10.1007/s00404-020-05603-5.
 76. Nagaya T, Kondo Y, Okinaka T. Serum dehydroepiandrosterone-sulfate reflects age better than health status, and may increase with cigarette smoking and alcohol drinking in middle-aged men. *Aging Clin Exp Res.* 2012;24(2):134-8. doi: 10.1007/BF03325159.

77. Stomati M, Monteleone P, Casarosa E, Quirici B, Puccetti S, Bernardi F, et al. Six-month oral dehydroepiandrosterone supplementation in early and late postmenopause. *Gynecol Endocrinol*. 2000;14(5):342-63. doi: 10.3109/09513590009167703.
78. Boiko AS, Mednova IA, Kornetova EG, Bokhan NA, Semke AV, Loonen AJM, et al. Cortisol and DHEAS Related to Metabolic Syndrome in Patients with Schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:1051-8. doi: 10.2147/NDT.S247161.
79. Fedotova J, Sapronov N. Behavioral effects of dehydroepiandrosterone in adult male rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004;28(6):1023-7. doi: 10.1016/j.pnpbp.2004.05.037.
80. Campbell B. DHEAS and Human Development: An Evolutionary Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:101. doi: 10.3389/fendo.2020.00101.
81. Karishma KK, Herbert J. Dehydroepiandrosterone (DHEA) stimulates neurogenesis in the hippocampus of the rat, promotes survival of newly formed neurons and prevents corticosterone-induced suppression. *Eur J Neurosci*. 2002;16(3):445-53. doi: 10.1046/j.1460-9568.2002.02099.x.
82. Scheper V, Seidel-Effenberg I, Lenarz T, Stöver T, Paasche G. Consecutive Treatment with Brain-Derived Neurotrophic Factor and Electrical Stimulation Has a Protective Effect on Primary Auditory Neurons. *Brain Sci*. 2020;10(8):559. doi: 10.3390/brainsci10080559.
83. Mellon SH. Neurosteroid regulation of central nervous system development. *Pharmacol Ther*. 2007;116(1):107-24. doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.04.011.
84. Gallo M, Aragno M, Gatto V, Tamagno E, Brignardello E, Manti R, et al. Protective effect of dehydroepiandrosterone against lipid peroxidation in a human liver cell line. *Eur J Endocrinol*. 1999;141(1):35-9. doi: 10.1530/eje.0.1410035.
85. Tamagno E, Aragno M, Boccuzzi G, Gallo M, Parola S, Fubini B, et al. Oxygen free radical scavenger properties of dehydroepiandrosterone. *Cell Biochem Funct*. 1998;16(1):57-63. doi: 10.1002/(SICI)1099-0844(199803)16:1<57::AID-CBF771>3.0.CO;2-S.
86. Li L, Xu B, Zhu Y, Chen L, Sokabe M, Chen L. DHEA prevents A β 25-35-impaired survival of newborn neurons in the dentate gyrus through a modulation of PI3K-Akt-mTOR signaling. *Neuropharmacology*. 2010;59(4-5):323-33. doi: 10.1016/j.neuropharm.2010.02.009.
87. Grimm A, Biliouris EE, Lang UE, Götz J, Mensah-Nyagan AG, Eckert A. Sex hormone-related neurosteroids differentially rescue bioenergetic deficits induced by amyloid- β or hyperphosphorylated tau protein. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(1):201-15. doi: 10.1007/s00018-015-1988-x.
88. Grimley Evans J, Malouf R, Huppert F, van Niekerk JK. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation for cognitive function in healthy elderly people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2006(4):CD006221. doi: 10.1002/14651858.CD006221.
89. Mannella P, Simoncini T, Caretto M, Genazzani AR. Dehydroepiandrosterone and Cardiovascular Disease. *Vitam Horm*. 2018;108:333-53. doi: 10.1016/bs.vh.2018.05.001.
90. Simoncini T, Mannella P, Fornari L, Varone G, Caruso A, Genazzani AR. Dehydroepiandrosterone modulates endothelial nitric oxide synthesis via direct genomic and nongenomic mechanisms. *Endocrinology*. 2003;144(8):3449-55. doi: 10.1210/en.2003-0044.
91. Feldman HA, Johannes CB, McKinlay JB, Longcope C. Low dehydroepiandrosterone sulfate and heart disease in middle-aged men: cross-sectional results from the

- Massachusetts Male Aging Study. *Ann Epidemiol.* 1998;8(4):217-28. doi: 10.1016/s1047-2797(97)00199-3.
92. Hansen PA, Han DH, Nolte LA, Chen M, Holloszy JO. DHEA protects against visceral obesity and muscle insulin resistance in rats fed a high-fat diet. *Am J Physiol.* 1997;273(5):R1704-8. doi: 10.1152/ajpregu.1997.273.5.R1704.
 93. Han DH, Hansen PA, Chen MM, Holloszy JO. DHEA treatment reduces fat accumulation and protects against insulin resistance in male rats. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1998;53(1):B19-24. doi: 10.1093/gerona/53a.1.b19.
 94. Diamond P, Cusan L, Gomez JL, Bélanger A, Labrie F. Metabolic effects of 12-month percutaneous dehydroepiandrosterone replacement therapy in postmenopausal women. *J Endocrinol.* 1996;150 Suppl:S43-50.
 95. Villareal DT, Holloszy JO. Effect of DHEA on abdominal fat and insulin action in elderly women and men: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292(18):2243-8. doi: 10.1001/jama.292.18.2243.
 96. Kawano H, Yasue H, Kitagawa A, Hirai N, Yoshida T, Soejima H, Miyamoto S, Nakano M, Ogawa H. Dehydroepiandrosterone supplementation improves endothelial function and insulin sensitivity in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(7):3190-5. doi: 10.1210/jc.2002-021603.
 97. Araghiniknam M, Chung S, Nelson-White T, Eskelson C, Watson RR. Antioxidant activity of dioscorea and dehydroepiandrosterone (DHEA) in older humans. *Life Sci.* 1996;59(11):PL147-57. doi: 10.1016/0024-3205(96)00396-7.
 98. Dillon JS. Dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate and related steroids: their role in inflammatory, allergic and immunological disorders. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2005;4(3):377-85. doi: 10.2174/1568010054022079.
 99. Khorram O, Vu L, Yen SS. Activation of immune function by dehydroepiandrosterone (DHEA) in age-advanced men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1997;52(1):M1-7. doi: 10.1093/gerona/52a.1.m1.
 100. de la Torre B, Hedman M, Befrits R. Blood and tissue dehydroepiandrosterone sulphate levels and their relationship to chronic inflammatory bowel disease. *Clin Exp Rheumatol.* 1998;16(5):579-82.
 101. Morales AJ, Haubrich RH, Hwang JY, Asakura H, Yen SS. The effect of six months treatment with a 100 mg daily dose of dehydroepiandrosterone (DHEA) on circulating sex steroids, body composition and muscle strength in age-advanced men and women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;49(4):421-32. doi: 10.1046/j.1365-2265.1998.00507.x.
 102. Kostka T, Arzac LM, Patricot MC, Berthouze SE, Lacour JR, Bonnefoy M. Leg extensor power and dehydroepiandrosterone sulfate, insulin-like growth factor-I and testosterone in healthy active elderly people. *Eur J Appl Physiol.* 2000;82(1-2):83-90. doi: 10.1007/s004210050655.
 103. Huang K, Wu LD, Bao JP. Dehydroepiandrosterone and Experimental Osteoarthritis. *Vitam Horm.* 2018;108:367-84. doi: 10.1016/bs.vh.2018.01.021.
 104. Takahashi H, Nakajima A, Sekihara H. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and its sulfate (DHEAS) inhibit the apoptosis in human peripheral blood lymphocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;88(3):261-4. doi: 10.1016/j.jsbmb.2003.12.006.
 105. Naredi N, Sandeep K, Jamwal VD, Nagraj N, Rai S. Dehydroepiandrosterone: A panacea for the ageing ovary? *Med J Armed Forces India.* 2015;71(3):274-7. doi: 10.1016/j.mjafi.2014.12.022.
 106. Chiu KM, Schmidt MJ, Havighurst TC, Shug AL, Daynes RA, Keller ET, et al. Correlation of serum L-carnitine and dehydro-epiandrosterone sulphate levels with age

- and sex in healthy adults. *Age Ageing*. 1999;28(2):211-6. doi: 10.1093/ageing/28.2.211.
107. DHEA monograph. AltMedDex. Vol. 104. Englewood (CO): MicroMedex; 2000.
 108. Petri MA, Lahita RG, Van Vollenhoven RF, Merrill JT, Schiff M, Ginzler EM, et al. Effects of prasterone on corticosteroid requirements of women with systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002;46(7):1820-9. doi: 10.1002/art.10364.
 109. Arlt W, Callies F, Allolio B. DHEA replacement in women with adrenal insufficiency-pharmacokinetics, bioconversion and clinical effects on well-being, sexuality and cognition. *Endocr Res*. 2000;26(4):505-11. doi: 10.3109/07435800009048561.
 110. Johannsson G, Burman P, Wirén L, Engström BE, Nilsson AG, Ottosson M, et al. Low dose dehydroepiandrosterone affects behavior in hypopituitary androgen-deficient women: a placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(5):2046-52. doi: 10.1210/jcem.87.5.8494.
 111. Wilkinson I, Lennox G. Dementias. In: Wilkinson I, Lennox G, editors. *Essential Neurology*. 4th ed. Oxford: Blackwell; 2005; 224-37.
 112. Kroboth PD, Salek FS, Pittenger AL, Fabian TJ, Frye RF. DHEA and DHEA-S: a review. *J Clin Pharmacol*. 1999;39(4):327-48. doi: 10.1177/00912709922007903.
 113. Natural Medicines Comprehensive Database. DHEA monograph. Available from: <https://www.naturaldatabase.com>. Accessed 2025 Sep 5.
 114. Baulieu EE. In: Fuxe K, Gustafsson JA, editors. *Steroid Hormone Regulation of the Brain*. Oxford: Pergamon; 1981. p. 3-14.
 115. Corpéchet C, Robel P, Axelson M, Sjövall J, Baulieu EE. Characterization and measurement of dehydroepiandrosterone sulfate in rat brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981;78(8):4704-7. doi: 10.1073/pnas.78.8.4704.
 116. Baulieu EE, Robel P. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) as neuroactive neurosteroids. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(8):4089-91. doi: 10.1073/pnas.95.8.4089.
 117. Ritsner MS. The clinical and therapeutic potentials of dehydroepiandrosterone and pregnenolone in schizophrenia. *Neuroscience*. 2011;191:91-100. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.04.017.
 118. Galdo M, Gregonis J, Fiore CS, Compagnone NA. Dehydroepiandrosterone biosynthesis, role, and mechanism of action in the developing neural tube. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3:16. doi: 10.3389/fendo.2012.00016.
 119. Robel P, Bourreau E, Corpéchet C, Dang DC, Halberg F, Clarke C, et al. Neurosteroids: 3 beta-hydroxy-delta 5-derivatives in rat and monkey brain. *J Steroid Biochem*. 1987;27(4-6):649-55. doi: 10.1016/0022-4731(87)90133-6.
 120. Compagnone NA, Mellon SH. Dehydroepiandrosterone: a potential signalling molecule for neocortical organization during development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(8):4678-83. doi: 10.1073/pnas.95.8.4678.
 121. Majewska MD. Neurosteroids: endogenous bimodal modulators of the GABAA receptor. Mechanism of action and physiological significance. *Prog Neurobiol*. 1992;38(4):379-95. doi: 10.1016/0301-0082(92)90025-a.
 122. Chen L, Miyamoto Y, Furuya K, Dai XN, Mori N, Sokabe M. Chronic DHEAS administration facilitates hippocampal long-term potentiation via an amplification of Src-dependent NMDA receptor signaling. *Neuropharmacology*. 2006;51(3):659-70. doi: 10.1016/j.neuropharm.2006.05.011.
 123. Lhullier FL, Nicolaidis R, Riera NG, Cipriani F, Junqueira D, Dahm KC, et al. Dehydroepiandrosterone increases synaptosomal glutamate release and improves the

- performance in inhibitory avoidance task. *Pharmacol Biochem Behav.* 2004;77(3):601-6. doi: 10.1016/j.pbb.2003.12.015.
124. Farooqi NAI, Scotti M, Lew JM, Botteron KN, Karama S, McCracken JT, et al. Role of DHEA and cortisol in prefrontal-amygdalar development and working memory. *Psychoneuroendocrinology.* 2018;98:86-94. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.08.010.
 125. Kaasik A, Kalda A, Jaako K, Zharkovsky A. Dehydroepiandrosterone sulphate prevents oxygen-glucose deprivation-induced injury in cerebellar granule cell culture. *Neuroscience.* 2001;102(2):427-32. doi: 10.1016/s0306-4522(00)00489-9.
 126. Kumar P, Taha A, Sharma D, Kale RK, Baquer NZ. Effect of dehydroepiandrosterone (DHEA) on monoamine oxidase activity, lipid peroxidation and lipofuscin accumulation in aging rat brain regions. *Biogerontology.* 2008;9(4):235-46. doi: 10.1007/s10522-008-9133-y.
 127. Mao X, Barger SW. Neuroprotection by dehydroepiandrosterone-sulfate: role of an NFkappaB-like factor. *Neuroreport.* 1998;9(4):759-63. doi: 10.1097/00001756-199803090-00036.
 128. 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;101(9):3202-7. doi: 10.1073/pnas.0307325101.
 129. Flood JF, Roberts E. Dehydroepiandrosterone sulfate improves memory in aging mice. *Brain Res.* 1988;448(1):178-81. doi: 10.1016/0006-8993(88)91116-x.
 130. Chen F, Knecht K, Birzin E, Fisher J, Wilkinson H, Mojena M, et al. Direct agonist/antagonist functions of dehydroepiandrosterone. *Endocrinology.* 2005;146(11):4568-76. doi: 10.1210/en.2005-0368.
 131. Mukai H, Tsurugizawa T, Ogiue-Ikeda M, Murakami G, Hojo Y, Ishii H, et al. Local neurosteroid production in the hippocampus: influence on synaptic plasticity of memory. *Neuroendocrinology.* 2006;84(4):255-63. doi: 10.1159/000097747.
 132. Burger HG, Hailes J, Menelaus M, Nelson J, Hudson B, Balazs N. The management of persistent menopausal symptoms with oestradiol-testosterone implants: clinical, lipid and hormonal results. *Maturitas.* 1984;6(4):351-8. doi: 10.1016/0378-5122(84)90008-2.
 133. Paul SM, Purdy RH. Neuroactive steroids. *FASEB J.* 1992;6(6):2311-22.
 134. Gibbs TT, Russek SJ, Farb DH. Sulfated steroids as endogenous neuromodulators. *Pharmacol Biochem Behav.* 2006;84(4):555-67. doi: 10.1016/j.pbb.2006.07.031.
 135. Pitti-Ferrandi H. DHEA et vieillissement [DHEA and aging]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2003;1(2):111-9. French.
 136. Xie L, Sun HY, Gao J, Liao H. Functions and mechanisms of dehydroepiandrosterone in nervous system. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan.* 2006;37(4):335-8.
 137. Goncharov NP, Katsia GV. [Neurosteroid dehydroepiandrosterone and brain function]. *Fiziol Cheloveka.* 2013;39(6):120-8. Russian.
 138. Bastianetto S, Quirion R. Any facts behind the DHEA hype? *Trends Pharmacol Sci.* 1997;18(12):447-9. doi: 10.1016/s0165-6147(97)01134-6.
 139. Lapchak PA, Araujo DM. Preclinical development of neurosteroids as neuroprotective agents for the treatment of neurodegenerative diseases. *Int Rev Neurobiol.* 2001;46:379-97. doi: 10.1016/s0074-7742(01)46069-7.
 140. Pluchino N, Drakopoulos P, Bianchi-Demicheli F, Wenger JM, Petignat P, Genazzani AR. Neurobiology of DHEA and effects on sexuality, mood and cognition. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015;145:273-80. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.04.012.

141. Vieira-Marques C, Arbo BD, Cozer AG, Hoefel AL, Ceconello AL, Zanini P, et al. Sex-specific effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) on glucose metabolism in the CNS. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;171:1-10. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.11.014.
142. Stárka L, Dušková M, Hill M. Dehydroepiandrosterone: a neuroactive steroid. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015;145:254-60. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.03.008.
143. Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler A, Nelson N, Friedland M, Brizendine L, et al. Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. *Am J Psychiatry.* 1999;156(4):646-9. doi: 10.1176/ajp.156.4.646.
144. Wolkowitz OM, Reus VI, Roberts E, Manfredi F, Chan T, Raum WJ, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment of depression. *Biol Psychiatry.* 1997;41(3):311-8. doi: 10.1016/s0006-3223(96)00043-1.
145. Davis SR, Davison SL, Donath S, Bell RJ. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. *JAMA.* 2005;294(1):91-6. doi: 10.1001/jama.294.1.91.
146. Dong Y, Zheng P. Dehydroepiandrosterone sulphate: action and mechanism in the brain. *J Neuroendocrinol.* 2012;24(1):215-24. doi: 10.1111/j.1365-2826.2011.02256.x.
147. Sicard F, Ehrhart-Bornstein M, Corbeil D, Sperber S, Krug AW, Ziegler CG, et al. Age-dependent regulation of chromaffin cell proliferation by growth factors, dehydroepiandrosterone (DHEA), and DHEA sulfate. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(6):2007-12. doi: 10.1073/pnas.0610898104.
148. Vallée M, Mayo W, Le Moal M. Role of pregnenolone, dehydroepiandrosterone and their sulfate esters on learning and memory in cognitive aging. *Brain Res Brain Res Rev.* 2001;37(1-3):301-12. doi: 10.1016/s0165-0173(01)00135-7.
149. Wolf OT, Kudielka BM, Hellhammer DH, Hellhammer J, Kirschbaum C. Opposing effects of DHEA replacement in elderly subjects on declarative memory and attention after exposure to a laboratory stressor. *Psychoneuroendocrinology.* 1998;23(6):617-29. doi: 10.1016/s0306-4530(98)00032-8.
150. Rigaud AS, Pellerin J. Neuropsychic effects of dehydroepiandrosterone. *Ann Med Interne (Paris).* 2001;152 Suppl 3:IS43-9. French.
151. Arbo BD, Ribeiro FS, Ribeiro MF. Astrocyte Neuroprotection and Dehydroepiandrosterone. *Vitam Horm.* 2018;108:175-203. doi: 10.1016/bs.vh.2018.01.004.
152. Robel P, Baulieu EE. Dehydroepiandrosterone (DHEA) is a neuroactive neurosteroid. *Ann N Y Acad Sci.* 1995;774:82-110. doi: 10.1111/j.1749-6632.1995.tb17374.x.
153. Racchi M, Govoni S, Solerte SB, Galli CL, Corsini E. Dehydroepiandrosterone and the relationship with aging and memory: a possible link with protein kinase C functional machinery. *Brain Res Brain Res Rev.* 2001;37(1-3):287-93. doi: 10.1016/s0165-0173(01)00132-1.
154. Majewska MD, Demirgören S, Spivak CE, London ED. The neurosteroid dehydroepiandrosterone sulfate is an allosteric antagonist of the GABAA receptor. *Brain Res.* 1990;526(1):143-6. doi: 10.1016/0006-8993(90)90261-9.
155. Abadie JM, Wright B, Correa G, Browne ES, Porter JR, Svec F. Effect of dehydroepiandrosterone on neurotransmitter levels and appetite regulation of the obese Zucker rat. *The Obesity Research Program. Diabetes.* 1993;42(5):662-9. doi: 10.2337/diab.42.5.662.
156. Demirgören S, Majewska MD, Spivak CE, London ED. Receptor binding and electrophysiological effects of dehydroepiandrosterone sulfate, an antagonist of the GABAA receptor. *Neuroscience.* 1991;45(1):127-35. doi: 10.1016/0306-4522(91)90109-2.

157. Kurata K, Takebayashi M, Morinobu S, Yamawaki S. Beta-estradiol, dehydroepiandrosterone, and dehydroepiandrosterone sulfate protect against N-methyl-D-aspartate-induced neurotoxicity in rat hippocampal neurons by different mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;311(1):237-45. doi: 10.1124/jpet.104.067629.
158. Genazzani AR, Stomati M, Bernardi F, Monteleone P, Morittu A, Luisi M. Dehydroepiandrosterone as neurosteroid: neuroendocrine effects in post-menopausal women. *J Endocrinol Invest.* 1999;22(10 Suppl):19-23.
159. Berr C, Lafont S, Debuire B, Dartigues JF, Baulieu EE. Relationships of dehydroepiandrosterone sulfate in the elderly with functional, psychological, and mental status, and short-term mortality: a French community-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(23):13410-5. doi: 10.1073/pnas.93.23.13410.
160. Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau MA, Adams LF, Rubinow DR. Dehydroepiandrosterone treatment of midlife dysthymia. *Biol Psychiatry.* 1999;45(12):1533-41. doi: 10.1016/s0006-3223(99)00066-9.
161. Beck SG, Handa RJ. Dehydroepiandrosterone (DHEA): a misunderstood adrenal hormone and spine-tingling neurosteroid? *Endocrinology.* 2004;145(3):1039-41. doi: 10.1210/en.2003-1703.
162. Løvås K, Loge JH, Husebye ES. Subjective health status in Norwegian patients with Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56(5):581-8. doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.01466.x.
163. Cawood EH, Bancroft J. Steroid hormones, the menopause, sexuality and well-being of women. *Psychol Med.* 1996;26(5):925-36. doi: 10.1017/s0033291700035261.
164. Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen SS. Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(6):1360-7. doi: 10.1210/jcem.78.6.7515387.
165. Huppert FA, Van Niekerk JK. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation for cognitive function . *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(2):CD000304. doi: 10.1002/14651858.CD000304. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD000304. doi: 10.1002/14651858.CD000304.pub2.
166. Tian L, Ma L, Kaarela T, Li Z. Neuroimmune crosstalk in the central nervous system and its significance for neurological diseases. *J Neuroinflammation.* 2012;9:155. doi: 10.1186/1742-2094-9-155.
167. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, Eccles JD, Rouhani SJ, Peske JD, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature.* 2015;523(7560):337-41. doi: 10.1038/nature14432.
168. Powrie YSL, Smith C. Central intracrine DHEA synthesis in ageing-related neuroinflammation and neurodegeneration: therapeutic potential? *J Neuroinflammation.* 2018;15(1):289. doi: 10.1186/s12974-018-1324-0.
169. McEwen BS, Angulo J, Cameron H, Chao HM, Daniels D, Gannon MN, et al. Paradoxical effects of adrenal steroids on the brain: protection versus degeneration. *Biol Psychiatry.* 1992;31(2):177-99. doi: 10.1016/0006-3223(92)90204-d.
170. Kimonides VG, Spillantini MG, Sofroniew MV, Fawcett JW, Herbert J. Dehydroepiandrosterone antagonizes the neurotoxic effects of corticosterone and translocation of stress-activated protein kinase 3 in hippocampal primary cultures. *Neuroscience.* 1999;89(2):429-36. doi: 10.1016/s0306-4522(98)00347-9.
171. Kimonides VG, Khatibi NH, Svendsen CN, Sofroniew MV, Herbert J. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA-sulfate (DHEAS) protect hippocampal

- neurons against excitatory amino acid-induced neurotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(4):1852-7. doi: 10.1073/pnas.95.4.1852.
172. Lewis DA, Smith RE. Steroid-induced psychiatric syndromes. A report of 14 cases and a review of the literature. *J Affect Disord*. 1983;5(4):319-32. doi: 10.1016/0165-0327(83)90022-8.
173. Vallée M, Mayo W, Darnaudéry M, Corpéchet C, Young J, Koehl M, et al. Neurosteroids: deficient cognitive performance in aged rats depends on low pregnenolone sulfate levels in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(26):14865-70. doi: 10.1073/pnas.94.26.14865.
174. do Vale S, Escera C. Dehydroepiandrosterone and Dehydroepiandrosterone-Sulfate and Emotional Processing. *Vitam Horm*. 2018;108:413-41. doi: 10.1016/bs.vh.2018.01.022.
175. Pieper DR, Loboeki CA, Lichten EM, Malaczynski J. Dehydroepiandrosterone and exercise in golden hamsters. *Physiol Behav*. 1999;67(4):607-10. doi: 10.1016/s0031-9384(99)00108-0.
176. Alzheimer's Association. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2018;14:367-429.
177. Zhang Z, Han S, Zhu H, Wang Q, Cheng S, Han Y, et al. Global, Regional, and National Burden of Early-Onset Alzheimer's Disease and Other Dementias in Young Adults Aged 40-64 Years, 1990-2021: A Population-Based Study. *Eur J Neurol*. 2025;32(3):e70116. doi: 10.1111/ene.70116.
178. World Health Organization. Dementia [Internet]. 31 March 2025. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
179. 2025 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2025;21(4):e70235. doi: 10.1002/alz.70235.
180. Singh SK, Srivastav S, Yadav AK, Srikrishna S, Perry G. Overview of Alzheimer's Disease and Some Therapeutic Approaches Targeting A β by Using Several Synthetic and Herbal Compounds. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:7361613. doi: 10.1155/2016/7361613.
181. Eid A, Mhatre I, Richardson JR. Gene-environment interactions in Alzheimer's disease: A potential path to precision medicine. *Pharmacol Ther*. 2019;199:173-87. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.03.005.
182. Honig LS, Small SA, Mayeux R. Alzheimer disease. In: Louis ED, Mayer SA, Rowland LP, editors. *Merritt's Neurology*. 13th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015; 770-821.
183. Gupta VB, Laws SM, Villemagne VL, Ames D, Bush AI, Ellis KA, et al. Plasma apolipoprotein E and Alzheimer disease risk: the AIBL study of aging. *Neurology*. 2011;76(12):1091-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e318211c352.
184. Rojo AI, McBean G, Cindric M, Egea J, López MG, Rada P, et al. Redox control of microglial function: molecular mechanisms and functional significance. *Antioxid Redox Signal*. 2014;21(12):1766-801. doi: 10.1089/ars.2013.5745.
185. Behl C. In 2024, the amyloid-cascade-hypothesis still remains a working hypothesis, no less but certainly no more. *Front Aging Neurosci*. 2024;16:1459224. doi: 10.3389/fnagi.2024.1459224.
186. Frisoni GB, Altomare D, Thal DR, Ribaldi F, van der Kant R, Ossenkoppele R, et al. The probabilistic model of Alzheimer disease: the amyloid hypothesis revised. *Nat Rev Neurosci*. 2022;23(1):53-66. doi: 10.1038/s41583-021-00533-w.

187. Apostolova LG, DeKosky ST, Cummings JL. Dementias. In: Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, et al., editors. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012; 1534-82.
188. Mankhong S, Kim S, Lee S, Kwak HB, Park DH, Joa KL, et al. Development of Alzheimer's Disease Biomarkers: From CSF- to Blood-Based Biomarkers. *Biomedicines*. 2022;10(4):850. doi: 10.3390/biomedicines10040850.
189. Jakabek D, Isaacs AM, De Strooper B, Tuszynski M, Lane R, Uspenskaya O, et al. CTAD taskforce: genetic therapies in Alzheimer's disease. *J Prev Alzheimers Dis*. 2025;12(8):100269. doi: 10.1016/j.tpad.2025.100269.
190. Walton NL, Maguire JL. Neurosteroids: a lifelong impact on brain health. *Front Behav Neurosci*. 2025;19:1644615. doi: 10.3389/fnbeh.2025.1644615.
191. Yilmaz C, Karali K, Fodelianaki G, Gravanis A, Chavakis T, Charalampopoulos I, et al. Neurosteroids as regulators of neuroinflammation. *Front Neuroendocrinol*. 2019;55:100788. doi: 10.1016/j.yfrne.2019.100788.
192. Pan X, Wu X, Kaminga AC, Wen SW, Liu A. Dehydroepiandrosterone and Dehydroepiandrosterone Sulfate in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci*. 2019;11:61. doi: 10.3389/fnagi.2019.00061.
193. Svob Štrac D, Jazvinšćak Jembrek M, Erhardt J, Mirković Kos K, Peričić D. Modulation of recombinant GABA(A) receptors by neurosteroid dehydroepiandrosterone sulfate. *Pharmacology*. 2012;89(3-4):163-71. doi: 10.1159/000336058.
194. Shi J, Schulze S, Lardy HA. The effect of 7-oxo-DHEA acetate on memory in young and old C57BL/6 mice. *Steroids*. 2000;65(3):124-9. doi: 10.1016/s0039-128x(99)00094-x.
195. Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66(2):137-47. doi: 10.1136/jnnp.66.2.137.
196. Iwasaki Y, Asai M, Yoshida M, Nigawara T, Kambayashi M, Nakashima N. Dehydroepiandrosterone-sulfate inhibits nuclear factor-kappaB-dependent transcription in hepatocytes, possibly through antioxidant effect. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3449-54. doi: 10.1210/jc.2003-031441.
197. Taylor MK, Stone M, Laurent HK, Rauh MJ, Granger DA. Neuroprotective-neurotrophic effect of endogenous dehydroepiandrosterone sulfate during intense stress exposure. *Steroids*. 2014;87:54-8. doi: 10.1016/j.steroids.2014.05.011.
198. van Niekerk JK, Huppert FA, Herbert J. Salivary cortisol and DHEA: association with measures of cognition and well-being in normal older men, and effects of three months of DHEA supplementation. *Psychoneuroendocrinology*. 2001;26(6):591-612. doi: 10.1016/s0306-4530(01)00014-2.
199. Chung HY, Cesari M, Anton S, Marzetti E, Giovannini S, Seo AY, et al. Molecular inflammation: underpinnings of aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev*. 2009;8(1):18-30. doi: 10.1016/j.arr.2008.07.002.
200. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes--systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia*. 2005;48(12):2460-9. doi: 10.1007/s00125-005-0023-4.
201. Yanase T, Fukahori M, Taniguchi S, Nishi Y, Sakai Y, Takayanagi R, et al. Serum dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA-sulfate (DHEA-S) in Alzheimer's disease and in cerebrovascular dementia. *Endocr J*. 1996;43(1):119-23. doi: 10.1507/endocrj.43.119.

202. Morrison MF, Redei E, TenHave T, Parmelee P, Boyce AA, Sinha PS, et al. Dehydroepiandrosterone sulfate and psychiatric measures in a frail, elderly residential care population. *Biol Psychiatry*. 2000;47(2):144-50. doi: 10.1016/s0006-3223(99)00099-2.
203. Maggio M, De Vita F, Fisichella A, Colizzi E, Provenzano S, Lauretani F, et al. DHEA and cognitive function in the elderly. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;145:281-92. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.03.014.
204. Brown RC, Han Z, Cascio C, Papadopoulos V. Oxidative stress-mediated DHEA formation in Alzheimer's disease pathology. *Neurobiol Aging*. 2003;24(1):57-65. doi: 10.1016/s0197-4580(02)00048-9.
205. Weill-Engerer S, David JP, Sazdovitch V, Liere P, Eychenne B, Pianos A, et al. Neurosteroid quantification in human brain regions: comparison between Alzheimer's and nondemented patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(11):5138-43. doi: 10.1210/jc.2002-020878.
206. Gandy S. Molecular basis for anti-amyloid therapy in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2002;23(6):1009-16. doi: 10.1016/s0197-4580(02)00125-2.
207. Hildreth KL, Gozansky WS, Jankowski CM, Grigsby J, Wolfe P, Kohrt WM. Association of serum dehydroepiandrosterone sulfate and cognition in older adults: sex steroid, inflammatory, and metabolic mechanisms. *Neuropsychology*. 2013;27(3):356-63. doi: 10.1037/a0032230.
208. Lazaridis I, Charalampopoulos I, Alexaki VI, Avlonitis N, Padiaditakis I, Efsthopoulos P, et al. Neurosteroid dehydroepiandrosterone interacts with nerve growth factor (NGF) receptors, preventing neuronal apoptosis. *PLoS Biol*. 2011;9(4):e1001051. doi: 10.1371/journal.pbio.1001051.
209. Luppi C, Fioravanti M, Bertolini B, Inguscio M, Grugnetti A, Guerriero F, et al. Growth factors decrease in subjects with mild to moderate Alzheimer's disease (AD): potential correction with dehydroepiandrosterone-sulphate (DHEAS). *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;49 Suppl 1:173-84. doi: 10.1016/j.archger.2009.09.027.
210. Moriguchi S, Shinoda Y, Yamamoto Y, Sasaki Y, Miyajima K, Tagashira H, et al. Stimulation of the sigma-1 receptor by DHEA enhances synaptic efficacy and neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus of olfactory bulbectomized mice. *PLoS One*. 2013;8(4):e60863. doi: 10.1371/journal.pone.0060863.
211. Smith MA, Perry G, Richey PL, Sayre LM, Anderson VE, Beal MF, et al. Oxidative damage in Alzheimer's. *Nature*. 1996;382(6587):120-1. doi: 10.1038/382120b0.
212. Maurice T, Su TP, Privat A. Sigma1 (sigma 1) receptor agonists and neurosteroids attenuate B25-35-amyloid peptide-induced amnesia in mice through a common mechanism. *Neuroscience*. 1998;83(2):413-28. doi: 10.1016/s0306-4522(97)00405-3.
213. Bastianetto S, Ramassamy C, Poirier J, Quirion R. Dehydroepiandrosterone (DHEA) protects hippocampal cells from oxidative stress-induced damage. *Brain Res Mol Brain Res*. 1999;66(1-2):35-41. doi: 10.1016/s0169-328x(99)00002-9.
214. Svec F, Porter JR. Dehydroepiandrosterone: A Nutritional Supplement with Actions in the Central Nervous System. *Nutr Neurosci*. 1998;1(1):9-19. doi: 10.1080/1028415X.1998.11747209.
215. Birkenhäger-Gillesse EG, Derksen J, Lagaay AM. Dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) in the oldest old, aged 85 and over. *Ann N Y Acad Sci*. 1994;719:543-52. doi: 10.1111/j.1749-6632.1994.tb56858.x.
216. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Caloric intake and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2002;59(8):1258-63. doi: 10.1001/archneur.59.8.1258.

- 217.Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genotypes, phenotypes, and treatments. *Science*. 1997;275(5300):630-1. doi: 10.1126/science.275.5300.630.
- 218.Kalmijn S, Launer LJ, Stolk RP, de Jong FH, Pols HA, Hofman A, et al. A prospective study on cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, and cognitive function in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(10):3487-92. doi: 10.1210/jcem.83.10.5164.
- 219.Schneider LS, Hinsey M, Lyness S. Plasma dehydroepiandrosterone sulfate in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*. 1992;31(2):205-8. doi: 10.1016/0006-3223(92)90206-f.
- 220.Rasmuson S, Näsman B, Carlström K, Olsson T. Increased levels of adrenocortical and gonadal hormones in mild to moderate Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2002;13(2):74-9. doi: 10.1159/000048637.
- 221.Sorwell KG, Urbanski HF. Dehydroepiandrosterone and age-related cognitive decline. *Age (Dordr)*. 2010;32(1):61-7. doi: 10.1007/s11357-009-9113-4.
- 222.Vuic B, Milos T, Kvak E, Konjevod M, Tudor L, Farkas S, et al. Neuroprotective Effects of Dehydroepiandrosterone Sulphate Against A β Toxicity and Accumulation in Cellular and Animal Model of Alzheimer's Disease. *Biomedicines*. 2025;13(2):432. doi: 10.3390/biomedicines13020432.
- 223.McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):263-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.
- 224.Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-98. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- 225.Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
- 226.Dodge HH, Goldstein FC, Wakim NI, Gefen T, Teylan M, Chan KCG, et al. Differentiating among stages of cognitive impairment in aging: Version 3 of the Uniform Data Set (UDS) neuropsychological test battery and MoCA index scores. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2020;6(1):e12103. doi: 10.1002/trc2.12103.
- 227.Suzuki Y, Mochizuki H, Oki M, Matsumoto M, Fukushima M, Yoshikawa Y, et al. Quantitative and Qualitative Analyses of the Clock Drawing Test in Fall and Non-Fall Patients with Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2019;9(3):381-8. doi: 10.1159/000502089.
- 228.Shulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15(6):548-61. doi: 10.1002/1099-1166(200006)15:6<548::aid-gps242>3.0.co;2-u.
- 229.Tuokko H, Hadjistavropoulos T, Miller JA, Beattie BL. The Clock Test: a sensitive measure to differentiate normal elderly from those with Alzheimer disease. *J Am Geriatr Soc*. 1992;40(6):579-84. doi: 10.1111/j.1532-5415.1992.tb02106.x.
- 230.Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 1993;43(11):2412-4. doi: 10.1212/wnl.43.11.2412-a.
- 231.Aldred S, Mecocci P. Decreased dehydroepiandrosterone (DHEA) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) concentrations in plasma of Alzheimer's

- disease (AD) patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2010;51(1):e16-8. doi: 10.1016/j.archger.2009.07.001.
- 232.Nenezic N, Dragicevic Jeremic J, Rancic N, Dejanovic B, Kostic D, Nenezic D, et al. The Link Between Serum Levels of Dehydroepiandrosterone and Alzheimer's Disease: A Pilot Study in the Serbian Population. *Cureus.* 2025;17(10):e94489. doi: 10.7759/cureus.94489.
- 233.Kim Y, Stern Y, Seo SW, Na DL, Jang JW, Jang H; Cognitive Reserve Research Group of Korea Dementia Association. Factors associated with cognitive reserve according to education level. *Alzheimers Dement.* 2024;20(11):7686-97. doi: 10.1002/alz.14236.
- 234.Shah R, Salek MS, Ali FM, Nixon SJ, Otworld K, Ingram JR, et al. Dementia and Its Profound Impact on Family Members and Partners: A Large UK Cross-Sectional Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2024;38(4):338-43. doi: 10.1097/WAD.0000000000000647.
- 235.van Gils V, Jansen WJ, van der Flier WM, Martinez-Lage P, Hort J, Ramakers IHGB, et al. The association of diabetes with Alzheimer's disease biomarkers and vascular burden across European aging and memory clinic cohorts. *Alzheimers Dement.* 2025;21(10):e70804. doi: 10.1002/alz.70804.
- 236.Cataldo JK, Glantz SA. Smoking cessation and Alzheimer's disease: facts, fallacies and promise. *Expert Rev Neurother.* 2010;10(5):629-31. doi: 10.1586/ern.10.34.
- 237.Xie Y, Yang M, Wang H, Chen Y, Shi X, Tang H, et al. Potential molecular mechanisms of tobacco smoke exposure in Alzheimer's disease. *Brain Res.* 2025;1848:149394. doi: 10.1016/j.brainres.2024.149394.
- 238.Safiri S, Ghaffari Jolfayi A, Fazlollahi A, Morsali S, Sarkesh A, Daei Sorkhabi A, et al. Alzheimer's disease: a comprehensive review of epidemiology, risk factors, symptoms diagnosis, management, caregiving, advanced treatments and associated challenges. *Front Med (Lausanne).* 2024;11:1474043. doi: 10.3389/fmed.2024.1474043.
- 239.Braudeau J, Souchet B, Streel E. Optimizing Alzheimer's diagnosis and precision medicine: A narrative review unlocking the potential of multiomics markers. *NeuroMarkers.* 2025;2:100107. doi: 10.1016/j.neumar.2025.100107.
- 240.Wood JL, Weintraub S, Coventry C, Xu J, Zhang H, Rogalski E, et al. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) Performance and Domain-Specific Index Scores in Amnesic Versus Aphasic Dementia. *J Int Neuropsychol Soc.* 2020;26:927-31. doi: 10.1017/S135561772000048X.
- 241.Andreatta Maduro P, Guimarães MP, de Sousa Rodrigues M, Pereira Rolim Coimbra Pinto AP, da Mota Junior AA, Lima Rocha AS, et al. Comparing the Efficacy of Two Cognitive Screening Tools in Identifying Gray and White Matter Brain Damage among Older Adults. *J Aging Res.* 2024;2024:5527225. doi: 10.1155/2024/5527225.
- 242.Aprahamian I, Martinelli JE, Neri AL, Yassuda MS. The Clock Drawing Test: A review of its accuracy in screening for dementia. *Dement Neuropsychol.* 2009;3:74-81. doi: 10.1590/S1980-57642009DN30200002.
- 243.O'Bryant SE, Waring SC, Cullum CM, Hall J, Lacritz L, Massman PJ, et al.; Texas Alzheimer's Research Consortium. Staging dementia using Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes scores: a Texas Alzheimer's research consortium study. *Arch Neurol.* 2008;65(8):1091-5. doi: 10.1001/archneur.65.8.1091.
- 244.Kayhan Koçak FO, Kumral E. The relationship between dementia staging scales, cognitive-behavioral scales and functionality in patients with cognitive impairment. *PLoS One.* 2025;20(5):e0322572. doi: 10.1371/journal.pone.0322572.

245. Abdalla MMI. Insulin resistance as the molecular link between diabetes and Alzheimer's disease. *World J Diabetes*. 2024;15(7):1430-47. doi: 10.4239/wjd.v15.i7.1430.
246. Kroboth PD, Amico JA, Stone RA, Folan M, Frye RF, Kroboth FJ, et al. Influence of DHEA administration on 24-hour cortisol concentrations. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(1):96-9. doi: 10.1097/00004714-200302000-00014.
247. Maninger N, Wolkowitz OM, Reus VI, Epel ES, Mellon SH. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS). *Front Neuroendocrinol*. 2009;30(1):65-91. doi: 10.1016/j.yfrne.2008.11.002.
248. Ceresini G, Morganti S, Rebecchi I, Freddi M, Ceda GP, Banchini A, et al. Evaluation of the circadian profiles of serum dehydroepiandrosterone (DHEA), cortisol, and cortisol/DHEA molar ratio after a single oral administration of DHEA in elderly subjects. *Metabolism*. 2000;49(4):548-51. doi: 10.1016/s0026-0495(00)80024-4.
249. Ouanes S, Clark C, Richiardi J, Maréchal B, Lewczuk P, Kornhuber J, et al. Cerebrospinal Fluid Cortisol and Dehydroepiandrosterone Sulfate, Alzheimer's Disease Pathology, and Cognitive Decline. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:892754. doi: 10.3389/fnagi.2022.892754.
250. Davis SR, Shah SM, McKenzie DP, Kulkarni J, Davison SL, Bell RJ. Dehydroepiandrosterone sulfate levels are associated with more favorable cognitive function in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(3):801-8. doi: 10.1210/jc.2007-2128.
251. Arlt W, Callies F, Koehler I, van Vlijmen JC, Fassnacht M, Strasburger CJ, et al. Dehydroepiandrosterone supplementation in healthy men with an age-related decline of dehydroepiandrosterone secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(10):4686-92. doi: 10.1210/jcem.86.10.7974.
252. Kritz-Silverstein D, von Mühlen 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;56(7):1292-8. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01768.x.
253. Parsons TD, Kratz KM, Thompson E, Stanczyk FZ, Buckwalter JG. Dhea supplementation and cognition in postmenopausal women. *Int J Neurosci*. 2006;116(2):141-55. doi: 10.1080/00207450500341506.
254. Wolkowitz OM, Kramer JH, Reus VI, Costa MM, Yaffe K, Walton P, Raskind M, Peskind E, Newhouse P, Sack D, De Souza E, Sadowsky C, Roberts E; DHEA-Alzheimer's Disease Collaborative Research. DHEA treatment of Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 2003;60(7):1071-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000052994.54660.58.
255. Wolf OT, Kirschbaum C. Actions of dehydroepiandrosterone and its sulfate in the central nervous system: effects on cognition and emotion in animals and humans. *Brain Res Brain Res Rev*. 1999;30(3):264-88. doi: 10.1016/s0165-0173(99)00021-1.
256. Yen SS. Dehydroepiandrosterone sulfate and longevity: new clues for an old friend. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(15):8167-9. doi: 10.1073/pnas.161278698.
257. Takeshita RSC, Nguyen AT, Auger AP, Chung WCJ. Cortisol, DHEAS, and the cortisol/DHEAS ratio as predictors of epigenetic age acceleration. *Biogerontology*. 2025;26(5):164. doi: 10.1007/s10522-025-10307-x.
258. Fedotcheva TA, Shimanovsky NL. Neurosteroids Progesterone and Dehydroepiandrosterone: Molecular Mechanisms of Action in Neuroprotection and Neuroinflammation. *Pharmaceuticals*. 2025;18(7):945. doi:10.3390/ph18070945.

- 259.Bo M, Massaia M, Zannella P, Cappa G, Ferrario E, Rainero I, et al. Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) and Alzheimer's dementia in older subjects. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21(11):1065-70. doi: 10.1002/gps.1608.
- 260.Young DG, Skibinski G, Mason JI, James K. The influence of age and gender on serum dehydroepiandrosterone sulphate (DHEA-S), IL-6, IL-6 soluble receptor (IL-6 sR) and transforming growth factor beta 1 (TGF-beta1) levels in normal healthy blood donors. *Clin Exp Immunol*. 1999;117(3):476-81. doi: 10.1046/j.1365-2249.1999.01003.

БИОГРАФИЈА АУТОРА

Докторанд Немања М. Ненезић је рођен 15.03.1981.год. у Зворнику, живи у Београду. Основну школу и гимназију завршио је у Ћуприји са одличним успехом. Медицински факултет у Београду је завршио 2006.године са просечном оценом 9,57. Након тога до 2010.год. ради као лекар опште праксе у Центру војномедицинских установа Београд.

2014.год. завршава специјализацију из интерне медицине на Вономедицинској Академији са оценом одличан (5,00), а од октобра 2014.год. ради у Клиници за ендокринологију Војномедицинске Академије. 2016.год. завршава ужу специјализацију из ендокринологије на Војномедицинској Академији са оценом одличан (5,00). Тема завршног субспецијалистичког рада: „Савремено схватање улоге витамина Д у метаболичком синдрому и типу 2 шећерне болести“. 2017.год. је уписао докторске академске студије на Медицинском факултету Војномедицинске Академије Универзитета одбране. Од 2019.год. ради као предавач на Академији медицинских струковних студија.

Одликован је од стране министра одбране орденом и захвалницом за учешће у активности „Заједничко медицинско ангажовање на територији Јужне Србије“, где су учествовале Војска Србије и Копнене и ваздухопловне снаге Националне гарде Охаја.

Аутор је научних радова у значајним страним и домаћим медицинским научним часописима. Из области теме докторске дисертације и као део истраживања из докторске дисертације објавио је ауторске научне радове под насловом „*Dehydroepiandrosterone (DHEA): Pharmacological Effects and Potential Therapeutic Application*“ у часопису М22 категорије са импакт фактором 3.737 и „*The Link Between Serum Levels of Dehydroepiandrosterone and Alzheimer’s Disease: A Pilot Study in the Serbian Population*“ у часопису М22 категорије са импакт фактором 1.3.

Члан је Ендокринолошке секције Српског лекарског друштва и Лекарске коморе Србије.