

SCANDLAB

Adrenocortex Stress Profile

Binjuresstressprofil

Det finns två viktiga markörer för binjure-barkfunktion: kortisol och DHEA. Kortisolhalterna påverkas av förhållandet mellan hypotalamus, hypofysen och binjurarna men även av sömnmönstret, stressignaler och/eller patologiska tillstånd.

Profilen visar kortisolets dygnskurva. Normal funktion visar högsta nivån vid 8:00, varefter nivån sjunker fram till midnatt, då den är som lägst.

Kortisol spelar en viktig roll vid bl a:

- Glukoslagring
- Proteinomsättning
- Proteinsyntesen i levern
- Frigörande av fettsyror från fettvävnaden

Stora mängder kortisol utsöndras vid fysisk ansträngning samt fysiologisk eller psykologisk stress. Det har även en antiinflammatorisk funktion.

Det finns många tillstånd som orsakas direkt eller indirekt av kortisol:

- **Stress** - Kortisolhalter ökar och förblir höga tills stressorsaken minskar. Ökad stress i samband med höga kortisolhalter kan vara orsakad av skadade kortisolreceptorer. Förlängd stress leder till ökad utsöndring och hypertrofi i binjurebarken.
- **Stress** - Även om den vanliga utsöndringsrytmen för kortisol fortsätter kan ökningen och sänkningen utplånas något som ett resultat av en livslång stresspåverkan.
- **Depression** - Obalanser i utsöndringsrytmen märks ofta hos deprimerade personer. Det finns ett starkt samband mellan höga kortisolhalter och dygnsrelaterad depression.
- **Schizofreni** - Nästan 60% av alla kroniska schizofrenipatienter visade onormal utsöndringsrytm av kortisol.
- **Kroniskt trötthetssyndrom** - Överdriven kortisolutsöndring kan med tiden leda till utmattning som t ex vid kroniskt trötthetssyndrom. Forskare anser att sjukdomen beror på en sjukdom i hypotalamus, hypofys och binjurarna eller att den påverkar förhållandet emellan dem. Till skillnad från vanlig utmattning karakteriseras KTS av låga halter av fri kortisol och nedsatt binjurefunktion.

- **Immunfunktion** - Glukokortikoider har en starkt immunhämmande effekt, särskilt när det gäller produktion av IL-2 och interferon.
- **REM-sömn** - sker främst när kortisolhalterna minskar. Oförmåga att somna och steg 1 sömn associeras till högt kortisol i plasman.
- **Kosten** - Det finns ett direkt samband mellan höga kortisolhalter och en proteinrik kost.
- **Motion** - Höga kortisolhalter kan sänka sköldkörtelfunktionen och bidra till relaterade obalanser. Kraftig motion ökar kortisolhalten temporärt.
- **Övervikt** - har förknippats med ökad utsöndring av kortisol som stödjer ökad fettavlagring vid höga insulinivåer.
- **Anorexia** - Personer med anorexia visar höga halter kortisol som i sin tur förlänger och intensifierar sjukdomsförloppet.
- **Rökare** - Man har funnit att kortisolhalten var högre hos rökare än icke-rökare.
- **Hypertoni och hjärt-kärlsjukdom** - brukar visa en korrelation med höga kortisolhalter. En kortisolökning kan mätas i början av en hjärtinfarkt.
- **Diabetes** - Kortisol motverkar insulin och dess blodsockersänkande funktion.
- **Graviditet** - Kortisolhalten ökar under graviditeten. Under senare delen av graviditeten kan den fördubblas.
- **Menstruation** - En överproduktion av kortisol sker på grund av en ökning av progesteronomsättningen. Detta leder i sin tur till nedsatta nivåer av progesteron och östradiol som båda spelar en viktig roll i menscykeln. Låga halter kortisol kan leda till ökad utsöndring av testosteron, progesteron och/eller östrogen vilket ofta bidrar till menstruationsrubbingar.
- **Benskörhet** - Överskott av kortisol är en väletablerad orsak till benskörhet. Personer som tränar hårt har högre kortisolhalter och amenorré p g a motionsstress och signifikant lägre bentäthet.

- **HIV + aids** - Forskning visar att aids är ett resultat av genpåverkan av viruset på ACTH-nivåerna i cellen och kortisolomsättning.
- **Cushings syndrom** - karakteriseras av höga halter kortisol. Det kan ha flera orsaker: hypofystumör som producerar ökade mängder ACTH, men även ektopisk ACTH-produktion. Andra orsaker kan vara tumörer på binjurarna eller ett resultat av kortisonbehandling.
- **Addisons sjukdom** - kännetecknas av patologiskt låga kortisolhalter och akut binjurestress. Den dagliga kortisolrytmen är störd och den vanliga kortisolökningen på morgonen uteblir.

Kortisol är ett av de viktigaste steroidhormonerna som produceras i binjurarna. Höga eller låga värden, i samband med en onormal utsöndringsrytm kan bidra till många kliniska tillstånd t ex depression, sömnbesvär, AIDS, anorexia, stress, övervikt och kronisk utmattning.

DHEA-S

Dehydroepiandrosteron (DHEA) tillverkas främst i binjurebarken genom omvandling av pregnenolon, som syntetiseras från kolesterol. Eftersom halveringstiden för DHEA är mindre än 30 minuter är över 95% av DHEA i blodet i sulfatformen DHEA-S. DHEA-S är en lättillgänglig form av DHEA som används för produktion av östrogener och androgener i binjurarna, äggstockarna och testiklarna.

DHEA-S är en viktig steroid som syntetiseras av binjurarna hos fostret före födelsen. DHEA-S kan mätas vid 7-års-åldern och når sitt maximum vid cirka 25 år. Därefter minskar halterna successivt och vid 75 eller däröver återstår endast 15-20% av DHEA-topparna som finns hos ungdomar.

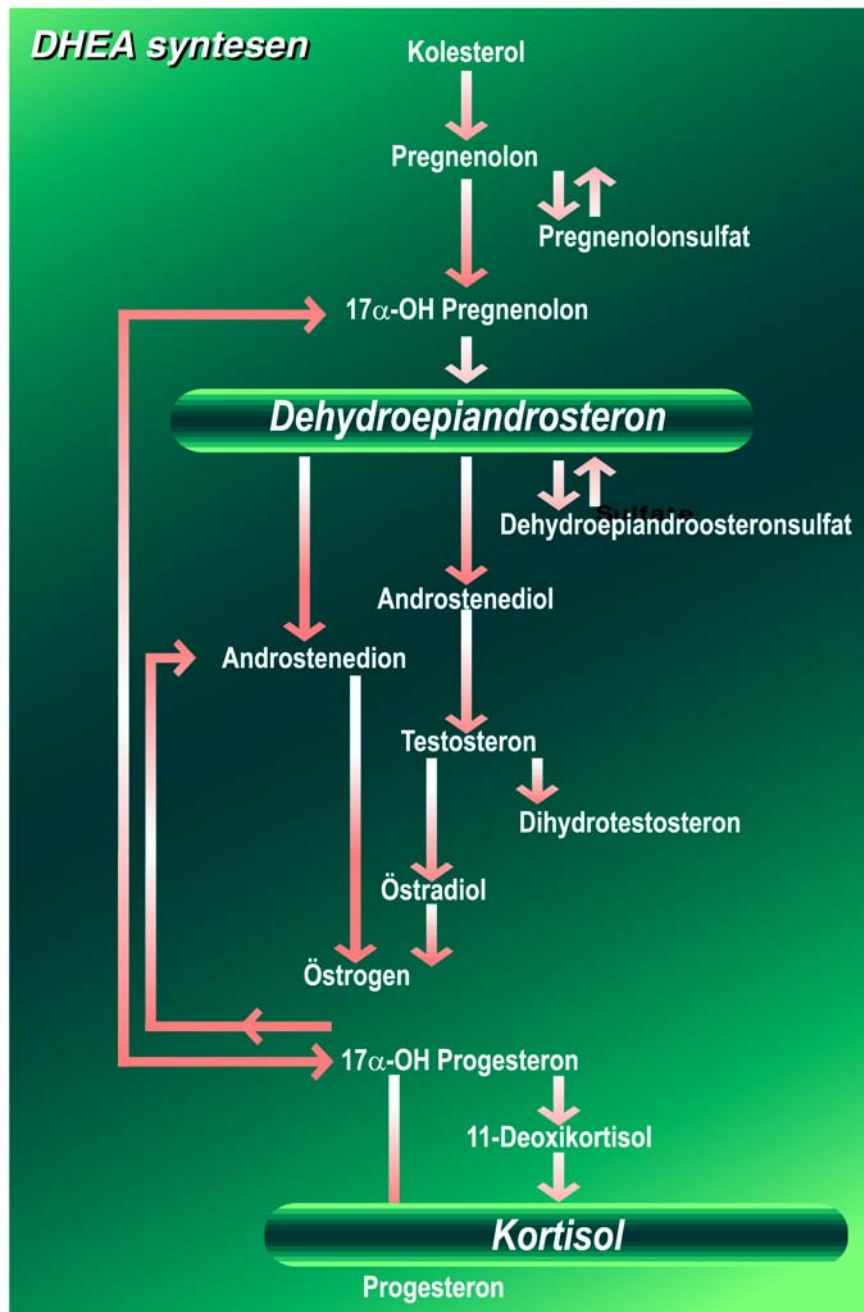
DHEA-S cykliska dygnsrytm

Trots att DHEA- och kortisolkurvorna liknar varandra, är mönstret för DHEA-S mindre klart och visar mindre månatliga variationer hos kvinnor. Variationen är däremot mer säsongsbetonad. DHEA-S-nivåerna är högre mellan höst och vinter än på våren.

DHEA-S betydelse

DHEA-S krävs för syntesen av testosteron, östron och östradiol. Det påverkar också omvandling av fett, transporterar substrater samt påverkar peroxisomförökning, mitokondriella andningskedjan, proteinsyntesen och sköldkörtelfunktion.

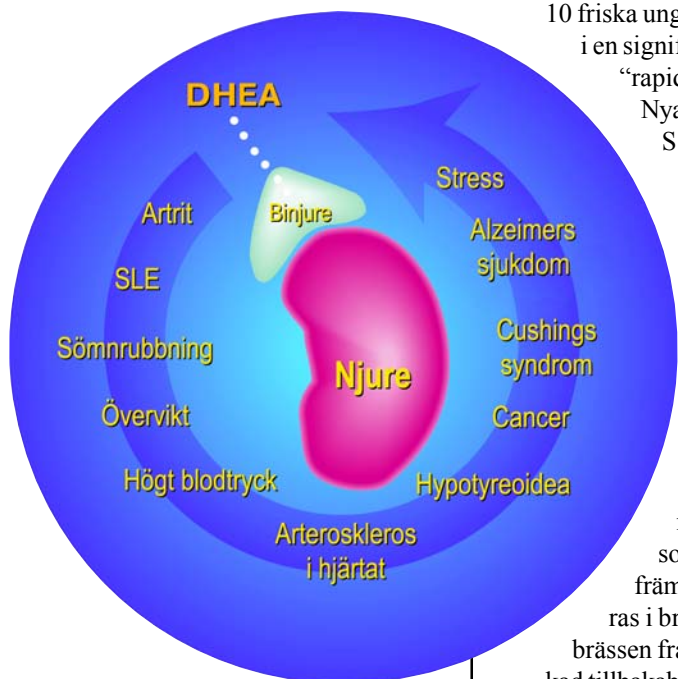
DHEA-S kan spela en viktig roll när det gäller att förebygga för åldersrelaterad senilitet och neuronskada.



DHEA-S och hälsan

- **DHEA** - I en studie av råttor begränsade DHEA tryptofanhydroxilas enzymaktivitet och gav ett skydd för råttorna som utsattes för akut stress i form av ljud. Nya studier stödjer användning av DHEA-S som en biologisk indikator på

Cirkulerande DHEA-S påverkar utveckling av hjärt-kärlsjukdom och vissa cancerarter.



stress, åldrande samt åldersrelaterade sjukdomar som neuros, depression, psykosomatiska besvär, sår i tolvfingertarmen, kolon irriterabel. Eftersom DHEA-S visar stark anti-kortisolaktivitet kan normala DHEA-S-nivåer indikera förmågan att hantera stress.

- **REM-sömn** - 500 mg DHEA gavs till 10 friska unga män. Detta resulterade i en signifikant ökning av REM "rapid eye movement" sömn. Nya studier visar att DHEA-S kan skydda mot nervskada och även vända senildemens hos Alzheimers patienter med DHEA-brist.

• **DHEA minskning** - sker med åren och visar sig även ha samband med nedsatt immunitet på cellnivå och högre incidens av maligna tumörer. T-celler, som skyddar kroppen för främmande ämnen, produceras i brässen. DHEA skyddar brässen från glukokortikoidpåverkad tillbakabildning. DHEA kan också stimulera interleukin-2 (IL-2)-aktivitet samt interferon-g-produktion hos isolerade T-celler. Ett exempel på sjukdom som påverkas negativt av IL-2 brist är SLE. IL-2 brist hos T-celler i samband med låga serumhalter av DHEA har också märkts hos patienter med reumatisk artrit.

- **Kosten** - En vegetarisk kost stimulerar produktion av androgener som DHEA-S och testosteron. Personer som äter en kolhydratrik kost har oftast högre halter DHEA-S. En grupp sydafrikaner ändrade sin traditionella kost till västerländsk restaurangkost. Forskare märkte att kostförändringen resulterade i sänkt DHEA-S halt.

- **Övervikt** - DHEA har visat en viktminskningseffekt. Forskning har även visat att ett dagligt intag av 1600 mg DHEA ledde till 31% viktminskning hos friska män. Studien visade också hur oralt intag sänkte kolesterol och LDL-C kolesterol hos yngre män. Men andra studier visar att DHEA inte har någon effekt på överviktiga män, varken på energi-produktion eller proteinomsättning.

- **Hjärta-kärl** - DHEA-S är lägre hos personer med högt blodtryck och de har en överproduktion av mineral-kortikoidhormonet som är typiskt för hypertoni. Forskare vid Johns Hopkins, USA, föreslog att DHEA-S kan vara en viktig faktor när det gäller att begränsa utvecklingen av kranskärlsförkalkning.

- **Insulin** - många studier visar hur insulinaktivitet, DHEA-S-nivåer och glukoshomeostas är viktiga synergetiska faktorer när det gäller utveckling av diabetes. Insulinresistens och hyperinsulinemi upptäckts mest i samband med låga halter DHEA-S, särskilt hos män. Hos kvinnor finns insulinresistens oftast i samband med höga androgenhalter. Kvinnor med hyperglykemi och "polycystic ovarian syndrome" (PCOS) visar ofta samband mellan binjure "hypersection" samt höga halter DHEA-S och kortisol. Detta kan vara en bakomliggande orsak till utvecklingen av vuxendiabetes hos kvinnor.

- **Sköldkörtelfunktion** - Markant lägre DHEA-S halter mättes hos personer med hypotyreoidea.

- **Mensbesvär** - Eftersom DHEA-S är ett förstadium till östron och östradiol kan det spela en signifikant roll för den kvinnliga fysiologin. Kvinnor med amenorré, orsakat av högt prolaktin, försämras vid höga halter DHEA-S.

- **Cancer** - Epidemiologiska studier indikerar att DHEA är relaterad till vissa former av cancer. Låga halter DHEA har förknippats med ökat cancer i urinblåsan, magsäcken, prostata och lungorna. Djurstudier visar att DHEA hindrar utvecklingen av kemiskt inducerade tumörer, men att höga halter även kan öka risken för levercancer. Forskning visar att det är viktigt att behålla en normal nivå och att undvika en ökning.

- **HIV och aids** - DHEA hindrar virusutveckling hos djur. En studie visade att sänkta DHEA-nivåer hade ett samband med utveckling av aids och indikerade att DHEA tillskott kan hindra utveckling av HIV.

- **Cushings syndrom** - personer med höga kortisolhalter, som de man ser vid Cushings syndrom, hade lägre

DHEA-S halter än kontrollerna. Trots att avlägsnande av tumören sänkte kortisolhalterna, förblev DHEA-halterna låga över en längre period.

- **Alzheimers sjukdom** - DHEA-S visar signifikant låga halter hos patienter med Alzheimers jämfört med kontrollerna.

Sammanfattning

DHEA-S är en av de viktigaste steroidhormonerna. Den balanserar kroppens stressrespons, ger grundsubstans för syntesen av könshormonerna och skyddar mot åldrande. DHEA-S-halter räknas i förhållande till ålder och kön.

DHEA-S i förhållande till kortisol

När förmågan att hantera stress är nedsatt, märks detta genom lågt DHEA och högt kortisol. Detta sker på grund av förändring av pregnenolonomsättningen från mineralkortikoid- och androgenvägarna till glukokortikoidvägen. Dessa förändringar leder till lägre DHEA-S i förhållande till kortisol.



Lågt DHEA i förhållande till kortisol märktes hos patienter som genomgått operation och efter cellgiftsbehandling för maligna underlivstumörer. Detta märktes även hos patienter med anorexia. Högt DHEA i förhållande till kortisol upp-täcktes hos personer som lider av panikattacker.

Förhållandet mellan melatonin, DHEA och kortisol

Senare studier visar ett synergistiskt samspel mellan testosteron, DHEA, kortisol och melatonin när det gäller modulering av genuttryck (genetic expression) samt patogenesisen av många kroniska och degenerativa sjukdomar som exempelvis reumatisk artrit och cancer.

DHEA är en föregångare för testosteronproduktion. Forskare spekulerar att en av de primära funktionerna hos DHEA-S, sulfatformen av DHEA, är att binda testosteron till albumin. Detta krävs för bindning av testosteron till receptorerna och påverkar den fysiologiska responsen i hela kroppen.⁴⁹ Kortisol som ju är en kraftfull antiinflammatorisk glukokortikoid, moduleras av DHEA.

Melatonin produceras i tallkottkörteln och är ett starkt regenererande hormon som påverkar sömn, immunsystem, sinnesstämning, fortplantningsorgan samt har en cancerhämmande och antioxidativ effekt.



Referenser

- 1 Jusko WJ, Slaunwhite WR Jr, Aceto T Jr. Partial pharmacodynamic model for the circadian episodic secretion of cortisol in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;40:278-289.
- 2 Bhagavan NV. *Medical Biochemistry*. Boston: Jones and Bartlett, 1992:778-779.
- 3 Opstad K. Circadian rhythm of hormones is extinguished during prolonged physical stress, sleep and energy deficiency in young men. *Eur J Endocrinol* 1994;131:56-66.
- 4 Blood GW, Blood IM, Bennett S, Simpson KC, Susman EJ. Subjective anxiety measurements and cortisol responses in adults who stutter. *J Speech and Hear Res* 1994;37:760-768.
- 5 Melamed S, Bruhis S. The effects of chronic industrial noise exposure on urinary cortisol, fatigue and irritability: a controlled field experiment. *J Occup Environ Med* 1996;38(3):252-6.



Adrenocortex Stress Profile (Saliva)

Great Smokies Diagnostic LaboratorySM

63 Zillicoa Street
Asheville, NC 28801-1074

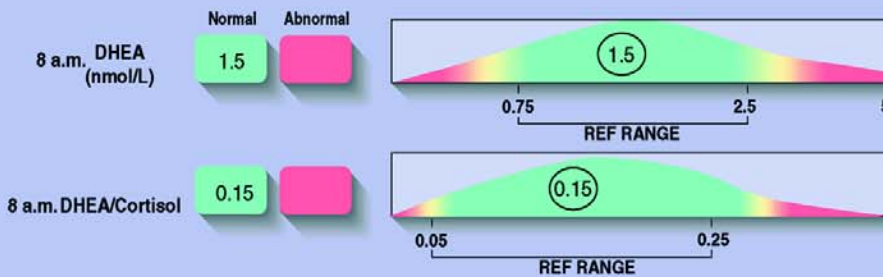
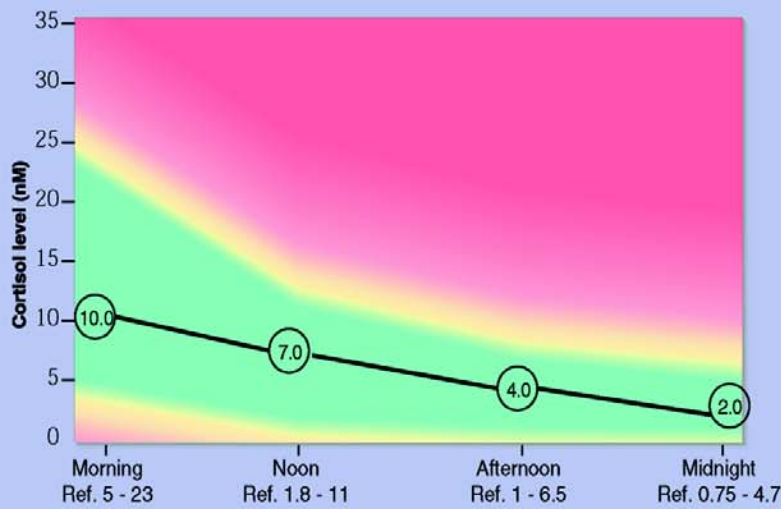
Patient: Sample Patient

ID#: 000000-0000 Age: 42 Sex: Male

Collected: 00/00/00 Received: 00/00/00 Completed: 0/00/00

Test Doctor, MD
147 Biltmore Ave.
Asheville, NC 28803

Salivary Cortisol



Detection limits: Cortisol - 0.1 nMol/L DHEA: 0.012 nMol/L

<dl = less than the detection limit

- 6 Croes S, Merz P, Netter P. Cortisol reaction in success and failure condition in endogenous depressed patients and controls. *Psychoneuro-endocrin* 1993;18:23-35.
- 7 Holboer H, Grasser A, Friess T, Wiedemann K. Steroid effects on central neurons and implications for psychiatric and neurological disorders. *Ann NY Acad Sci* 1994;746:345-359.
- 8 Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. Stress down-regulates corticosterone receptors in a site-specific manner in the brain. *Endocrine Rev* 1994;15:233-260.
- 9 Van Cauter E, Leproult R, Kupfer DJ. Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(7):2468-73.
- 10 Guéchet J, Lépine JP, Cohen C, Fiet J, Lempérière T, Dreux C. Simple laboratory test of neuroendocrine disturbance in depression: 11 p.m. saliva cortisol. *Biol Psychiat* 1987;18:1-4.
- 11 Guechot J, Fiet J, Passa P, Villette JM, Gourmel B, Tabuteau F, et al. Physiological and pathological variations in saliva cortisol. *Horm Res* 1982;16:357-364.
- 12 Galard R, Gallart JM, Catalan R, Schwartz S, Arguello JM, Castellanos JM. Salivary cortisol levels and their correlation with plasma ACTH levels in depressed patients before and after DST. *Amer J Psychiat* 1991;148:505-508.
- 13 Goodyer I, Herbert J, Moor S, Altham P. Cortisol hypersecretion in depressed school-aged children and adolescents. *Psychiat Res* 1991;37:237-244.
- 14 von Zerssen D, Doerr P, Emrich HM, Lund R, Pirke KM. Diurnal variation of mood and the cortisol rhythm in depression and normal states of mind. *Eur Arch Psychiat Neurol Sci* 1987;237:36-45.
- 15 Mendlewicz J. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in chronic schizophrenia: association with clinical features. *Neuropsychobiol* 1992;25:1-7.
- 16 Demitrack MA. Chronic fatigue syndrome: a disease of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? [editorial] *Ann Med* 1994;26(1):1-5.
- 17 Demitrack MA, Dale JK, Straus SE, Laue L, Listwak SJ, Kruesi MJ, et al. Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrin Metab* 1991;73:1224-1234.
- 18 Jeffries WM. Mild adrenocortical deficiency, chronic allergies, autoimmune disorders and the chronic fatigue syndrome: a continuation of the cortisone story. *Med Hypotheses* 1994;42(3):183-9.
- 19 Holmes GP, Kaplan JE, Stewart JA, Hunt B, Pinsky PF, Schonberger LB. A cluster of patients with a chronic mononucleosis-like syndrome: is Epstein-Barr virus the cause? *JAMA* 1987;257:2297-2302.
- 20 Hiemke C, Brunner R, Hammes E, Müller H, Meyer zum Büschenfelde KH, Lohse AW. Circadian variations in antigenspecific proliferation of human T lymphocytes and correlation to cortisol production. *Psychoneuro-endocrin* 1995;20:335-342.
- 21 Araneo B, Daynes R. Dehydroepiandrosterone functions as more than an antiglucocorticoid in preserving immunocompetence after thermal injury. *Endocrinology* 1995;136:393-401.
- 22 Goulding NS and Guyre PM. Glucocorticoids, lipocortins and the immune response. *Curr Opin Immunol* 1993;5:108-113.
- 23 Maes M, Smith R, Scharpe S. The monocyte-T-lymphocyte hypothesis of major depression. *Psychoneuroendocrin* 1995;20:111-116.
- 24 Born J, Kern W, Bieber K, Fehm-Wolfsdorf G, Schiebe M, Fehm HL. Nighttime plasma cortisol secretion is associated with specific sleep stages. *Bio Psychiat* 1986;21:1415-1424.
- 25 Born J, DeKloet ER, Wenz H, Kern W, Fehm HL. Gluco- and antiminerocorticoid effects on human sleep: a role of central corticosteroid receptors. *Amer J Physiol* 1991;260(2 Pt 1):E183-E188.
- 26 Anderson KE, Rosner W, Khan MS, New MI, Pang SY, Wissel PS, Kappas A. Diet-hormone interactions: protein/carbohydrate ratio alters reciprocally the plasma levels of testosterone and cortisol and their respective binding globulins in man. *Life Sci* 1987;40:1761-1768.
- 27 Sutton JR. Hormonal and metabolic responses to exercise in subjects of high and low work capacities. *Med Sci* 1978;10:1-6.
- 28 Hackney AC, Premo MC, McMurray RG. Influence of aerobic versus anaerobic exercise on the relationship between reproductive hormones in men. *J Sports Sci* 1995;13(4):305-11.
- 29 Pasquali R, Anconetani B, Chattat R, Biscotti M, Spinucci G, Casimirri F, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and its relationship to the autonomic nervous system in women with visceral and subcutaneous obesity: effects of the corticotropinreleasing factor/arginine-vasopressin test and of stress. *Metabolism* 1996;45(3):351-6.
- 30 Ljung T, Andersson B, Bengtsson BA, Björntorp P, Mårin P. Inhibition of cortisol secretion by dexamethasone in relation to body fat distribution: a doseresponse study. *Obese Res* 1996;4(3):277-82.
- 31 Mårin P, Darin N, Amemiya T, Andersson B, Jern S, Björntorp P. Cortisol secretion in relation to body fat distribution in obese premenopausal women. *Metab* 1992;41:882-886.
- 32 Brindley DN. Role of glucocorticoids and fatty acids in the impairment of lipid metabolism observed in the metabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19(Suppl 1):S69-75.
- 33 Kirschbaum C, Strasburger CJ, Langkrar J. Attenuated cortisol response to psychological stress but not to CRH or ergometry in young habitual smokers. *Pharmac Biochem and Behav* 1993;44:527-531.
- 34 Kirschbaum C, Wust S, Strasburger CJ. "Normal" cigarette smoking increases free cortisol in habitual smokers. *Life Science* 1992;50:435-442.
- 35 Filipovsky J, Ducimetare P, Eschwaeger E, Richard JL, Rosselin G, Claude JR. The relationship of blood pressure with glucose, insulin, heart rate, free fatty acids and plasma cortisol levels according to degree of obesity in middle-aged men. *J Hypertens* 1996;14(2):229-35.

- 36 Fredrickson M, Tuomisto M, Bergman-Losman B. Neuroendocrine and cardiovascular stress reactivity in middle-aged normotensive adults with parental history of cardiovascular disease. *Psychophysiol* 1991;28(6):656-64.
- 37 Stahl F, Schnorr D, Piltz C, Dörner G. Dehydroepiandrosterone (DHEA) levels in patients with prostatic cancer, heart diseases and under surgery stress. *Exp Clin Endocrin* 1992;99:68-70.
- 38 Tsuda K, Saikawa T, Yonemochi H, Maeda T, Shimoyama N, Hara M, et al. Electrocardiographic abnormalities in patients with Cushing's syndrome. *Jpn Heart J* 1995;36(3):333-9.
- 39 Donald RA, Crozier IG, Foy SG, Richards AM, Livesey JH, Ellis MJ, et al. Plasma corticotrophin releasing hormone, vasopressin, ACTH and cortisol responses to acute myocardial infarction. *Clin Endocrin* 1994;40:499-504.
- 40 Walker BR. Abnormal glucocorticoid activity in subjects with risk factors for cardiovascular disease. *Endocr Res* 1996;22(4):710-708.
- 41 Ferrari E, Fraschini F, Brambilla F. Hormonal circadian rhythm in eating disorders. *Biol Psychiat* 1990;27:1007-1020.
- 42 Vierhapper H, Kiss A, Nowotny P, Wiesnagrotzki S, Monder C, Waldhauser W. Metabolism of cortisol in anorexia nervosa. *Acta Endocrinol* 1990;122(6):753-8.
- 43 Walsh BT, Katz JL, Levin J, Kream J, Fukushima DK, Weiner H, Zumoff B. The production rate of cortisol declines during recovery from anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53(1):203-5.
- 44 Stoving RK, Hansen-Nord M, Hangaard J, Hagen C. Neuroendocrine disorders in anorexia nervosa—primary or secondary? *Ugeskr Laeger* 1996;158:7052-6.
- 45 Champe PC, Harvey RA, editors. Lippincott Illustrated Reviews. Biochemistry. New York: JB Lippincott, 1992.
- 46 De Feo P, Perriello G, Torlone E, Ventura MM, Fanelli C, Santeusano F, et al. Contribution of cortisol to glucose counterregulation in humans. *Amer J Physiol* 1989;257:E35-E42.
- 47 Barnes BO, Galton L. Hypothyroidism: the unsuspected illness. New York: Harper and Row, 1976:206-207.
- 48 Meulenbergh PM, Hofman JA. Differences between concentrations of salivary cortisol and cortisone and of free cortisol and cortisone in plasma during pregnancy and postpartum. *Clin Chem* 1990;36:70-75.
- 49 Allolio B, Hoffmann J, Linton EA, Winkelmann W, Kusche M, Schulte HM. Diurnal salivary cortisol patterns during pregnancy and after delivery: relationship to plasma corticotrophin-releasing hormone. *Clin Endocrin* 1990;33:279-289.
- 50 Ding JH, Shekter CB, Drinkwater BL, Soules MR, Bremner WJ. High serum cortisol levels in exercise-associated amenorrhea. *Ann Int Med* 1988;108:530-534.
- 51 Bockman RS, Weinerman SA. Steroid-induced osteoporosis. *Orthop Clin North Am* 1990;21(1):97-107.
- 52 Catargi B, Tabarin A, Basse-Cathalinat B, Ducassou D, Roger P. Development of bone mineral density after cure of Cushing's syndrome. *Ann Endocrinol* 1996;57(3):203-208.
- 53 Manolagas SC, Anderson DC, Lindsay R. Adrenal steroids and the development of osteoporosis in oophorectomized women. *Lancet* 1979;2:597.
- 54 Corley PA. HIV and the cortisol connection: a feasible concept of the process of AIDS. *Med Hypotheses* 1995;44(6):483-9.
- 55 Yamaji T, Ishibashi M, Sekihara H, Itabashi A, Yanaihara T. Serum dehydroepiandrosterone sulfate in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrin Metab* 1984;59:1164-1168.
- 56 Hubl W, Taubert H, Freymann E, Meissner D, Stahl F, Dörner G. A sensitive direct enzyme immunoassay for cortisol in plasma and saliva. *Exp Clin Endocrin* 1984;84:63-70.
- 57 Fitzgerald PA. Adrenal cortex physiology. In: Tierney Jr LM, McPhee J, Papadakis MA, editors. Current medical diagnosis and treatment. Los Altos (CA): MA Lange Publishers, 1995:982.
- 58 Berdanier CD, Parente JA Jr, McIntosh MK. Is dehydroepiandrosterone an antiobesity agent? *FASEB J* 1993;7:414-419.
- 59 Rosenfeld RS, Rosenberg BJ, Fukushima DK, Hellman L. 24-hour secretory pattern of dehydroisoandrosterone and dehydroisoandrosterone sulfate. *J Clin Endocrin Metab* 1975;40:850-855.
- 60 Rosenfeld RS, Hellman L, Gallagher TF. Metabolism and interconversion of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate. *J Clin Endocrin Metab* 1972;35:187-193.
- 61 Vermeulen A. Adrenal androgens and aging. In: Genazzani AR, Thijssen JH, Siiteri PK, editors. Adrenal androgens. New York: Raven Press, 1980:27-42.
- 62 Bonney RC, Scanlon MJ, Jones DL, Beranek PA, Reed MJ, James VH. The interrelationship between plasma 5-ene adrenal androgens in normal women. *J Steroid Biochem* 1984;20:1353-1355.
- 63 Rotter JI, Wong L, Lifrak ET, Parker LN. A genetic component to the variation of dehydroepiandrosterone. *Metab Clin Exp* 1985;34:731-736.
- 64 Deslypere JP, De Bishop G, Vermeulen A. Seasonal variation of plasma dehydroepiandrosterone sulfate and urinary androgen excretion in post-menopausal women. *Clin Endocrinol* 1983;18:25-30.
- 65 Singh VB, Kalimi M, Phan TH, Boadle-Biber MC. Intracranial dehydroepiandrosterone blocks the activation of tryptophan hydroxylase in response to acute sound stress. *Mol Cell Neurosci* 1994;5:176-181.
- 66 Namiki M. Aged people and stress. *Jap J Geriatrics* 1994;31:85-95.
- 67 Freiss E, Trachsel L, Guldner J, Schier T, Steiger A, Holtsboer F. DHEA administration increases rapid eye movement sleep and EEG power in the sigma frequency range. *Am J Physiol* 1995;268(31):E107-E113.
- 68 Bologna L, Sharma J, Roberts E. Dehydroepiandrosterone and its sulfated derivative reduce neuronal death and enhance astrocytic differentiation in brain cell cultures. *J Neuro-Sci Res* 1987;17:225-234.
- 69 Suzuki T, Suzuki N, Engleman EG, Mizushima Y, Sakane T. Low serum levels of dehydroepiandrosterone may cause deficient IL-2 production by lymphocytes in patients

- with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Immunol* 1995;99:251-255.
- 70 Maes M, Holmes E, Rogers W, Pot M. Protection from glucocorticoid induced thymic involution by dehydroepiandrosterone. *Life Sci* 1990;46:1627-1631.
 - 71 Meikle AW, et al. The presence of a dehydroepiandrosteronespecific receptor binding complex in murine T cells. *Am J Med Sci* 1992;303:366-371.
 - 72 Gordon GB, Shantz LM, Talaly P. Modulation of growth, differentiation and carcinogenesis by dehydroepiandrosterone. *Adv Enzymol Regul* 1987;26:255-282.
 - 73 Hedman M, Nilsson E, de la Torre B. Low blood and synovial fluid levels of sulpho-conjugated steroids in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:25-30.
 - 74 Cutolo M, Balleari E, Giusti M, Intra E, Accardo S. Androgen replacement therapy in male patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34:1-5.
 - 75 Hedman M, Nilsson E, de la Torre B. Low sulpho-conjugated steroid hormone levels in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1989;7:583-588.
 - 76 Hall GM, Perry LA, Spector TD. Depressed levels of dehydroepiandrosterone sulfate in postmenstrual women with rheumatoid arthritis but no relation with axial bone density. *Ann Rheum* 1993;52:211-214.
 - 77 Hill P, Wynder EL, Garbaczewski L, Walker AR. Effect of diet on plasma and urinary hormones in South African black men with prostatic cancer. *Cancer Res* 1982;42:3864-3869.
 - 78 Cleary MP, Zisk JF. Anti-obesity effect of two different levels of dehydroepiandrosterone in lean and obese middle-aged female Zucker rats. *Int J Obesity* 1986;10:193-204.
 - 79 Gansler T, Meller S, Cleary J. Chronic administration of dehydroepiandrosterone reduces pancreatic B-cell hyperplasia and hyperinsulinemia in genetically obese Zucker rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1985;180:155-162.
 - 80 Nestler JE, Barlascini CO, Clore JN, Blackard WG. Dehydroepiandrosterone reduces serum low density lipoprotein levels and body fat but does not alter insulin sensitivity in normal men. *J Endocrinol Metab* 1988;66:57-61.
 - 81 Usiskin KS, Butterworth S, Clore JN, Arad Y, Ginsberg HN, Blackard WG. Lack of effect of dehydroepiandrosterone in obese men. *Int J Obes* 1990;14:457-453.
 - 82 Welle S, Jozefowitz R, Statt M. Failure of dehydroepiandrosterone to influence energy and protein metabolism in humans. *J Endocrinol Metab* 1990;21:1197-1207.
 - 83 Nowaczynski WF, Fragachan F, Silah J, Millette B, Genest J. Further evidence of altered adrenocortical functions in hypertension: dehydroepiandrosterone secretion rate. *Can J Biochem*;1968;46:1031-1038.
 - 84 Herrington DM, Gordon GB, Achuff SC, Trejo JF, Weisman HF, Kwiterovich Jr PO, Pearson TA. Plasma dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in patients undergoing diagnostic coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1990;16(4):862-70.
 - 85 Falcone T, Meltzer S, Morris D. Effect of hyperprolactinemia on the androgen response to an oral glucose load. *Fertil Steril* 1992;58(6):1119-1122.
 - 86 Nestler JE, Clore JN, Blackard WG. Dehydroepiandrosterone: the "missing link" between hyperinsulinemia and atherosclerosis? *FASEB J* 1992;6(12):3073-3075.
 - 87 Ebeling P, Stenman UH, Seppala M, Koivisto VA. Androgens and insulin resistance in type I diabetic men. *Clin Endocrinol* 1995;43(5):601-607.
 - 88 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 Med Sci* 1998;53(1):B19-B24.
 - 89 Paolisso G, Ammendola S, Rotondi M, Gambardella A, Rizzo MR, Mazziotti G, et al. Insulin resistance and advancing age: what role for dehydroepiandrosterone sulfate? *Metabolism* 1997;46(11):1281-1286.
 - 90 Yamauchi A, Takei I, Nakamoto S, Ohashi N, Kitamura Y, Tokui, et al. Hyperglycemia decreases dehydroepiandrosterone in Japanese male with impaired glucose tolerance and low insulin response. *Endocr J* 1996;43(3):285-290.
 - 91 Nestler JE, Beer NA, Jakubowicz DJ, Beer RM. Effects of a reduction in circulating insulin by metformin on serum dehydroepiandrosterone sulfate in nondiabetic men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(3):549-554.
 - 92 Buffington CK, Pourmotabbed G, Kitabchi AE. Case report: amelioration of insulin resistance in diabetes with dehydroepiandrosterone. *Am J Med Sci* 1993;306(5):320-324.
 - 93 Haffner SM, Valdez RA, Mykkanen L, Stern MP, Katz MS. Decreased testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate concentrations are associated with increased insulin and glucose concentrations in nondiabetic men. *Metabolism* 1994;43(5):599-603.
 - 94 Buffington CK, Givens JR, Kitabchi AE. Enhanced adrenocortical activity as a contributing factor to diabetes in hyperandrogenic women. *Metabolism* 1994;43(5):584-590.
 - 95 Foldes JL, et al. Dehydroepiandrosterone sulfate (DS), dehydroepiandrosterone (D) and "free" dehydroepiandrosterone (FD) in the plasma with thyroid diseases. *Horm Metab Res* 1983;15:623-624.
 - 96 Bassi F, Giusti G, Borsi L, Cattaneo S, Giannotti P, Forti G, et al. Plasma androgens in women with hyperprolactinaemic amenorrhea. *Clin Endocrinol* 1977;6:5-10.
 - 97 Gordon GB, Helzlsouer KJ, Comstock GW. Serum levels of dehydroepiandrosterone and its sulfate and the risk of developing bladder cancer. *Cancer Res* 1991;51(5):1366-9.
 - 98 Gordon GB, Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Comstock GW. Serum levels of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate and the risk of developing gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993;2(1):33-5.
 - 99 Stahl H, Schnorr D, Pilz C, Dorner G. Dehydroepiandrosterone (DHEA) levels in patients with prostatic cancer, heart diseases and under surgery stress. *Exp Clin Endocrinol* 1992;99:68-70.
 - 100 Bhatavdekar JM, Patel DD, Chikhlikar PR, Mehta RH, Vora HH, Karelia NH, et al. Levels of circulating peptide and steroid hormones in men with lung cancer. *Neoplasma* 1994;41(2):101-3.

- 101 Flecchia D, Mazza E, Carlini M, Blatto A, Olivieri F, Serra G, et al. Reduced serum levels of dehydroepiandrosterone sulphate in adrenal incidentalomas: a marker of adrenocortical tumour. *Clin Endocrinol* 1995;42(2):129-34.
- 102 Hursting SD, Perkins SN, Haines DC, Ward JM, Phang JM. Chemoprevention of spontaneous tumorigenesis in p53-knockout mice. *Cancer Res* 1995;55(18):3949-53.
- 103 McCormick DL, Rao KV, Johnson WD, Bowman-Gram TA, Steele VE, Lubet RA, Kelloff GJ. Exceptional chemopreventive activity of low-dose dehydroepiandrosterone in the rat mammary gland. *Cancer Res* 1996;56(8):1724-6.
- 104 Orner GA, Hendricks JD, Arbogast D, Williams DE. Modulation of N-methyl-N'-nitro-nitrosoguanidine multiorgan carcinogenesis by dehydroepiandrosterone in rainbow trout. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996;141(2):548-54.
- 105 Gordon GB, Bush TL, Helzlsouer KJ, Miller SR, Comstock GW. Relationship of serum levels of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate to the risk of developing postmenopausal breast cancer. *Cancer Res* 1990;50(13):3859-62.
- 106 Secreto G, Zumoff B. Abnormal production of androgens in women with breast cancer. *Anticancer Res* 1994;14(5B):2113-7.
- 107 Mason BH, Holdaway IM, Skinner SJ, Kay RG. The relationship of urinary and plasma androgens to steroid receptors and menopausal status in breast cancer patients and their influence of survival. *Breast Cancer Res Treat* 1994;32(2):203-212.
- 108 Loria RM, Inge TH, Cook SS, Szakal AK, Regelson W. Protection against acute lethal viral infections by the native steroid dehydroepiandrosterone (DHEA). *J Med Virol* 1988;26:301-314.
- 109 Schinazi RF, et al. Effect of dehydroepiandrosterone in lymphocytes and macrophages infected with human immunodeficiency viruses. In: Kalimi M, Regelson W, editors. *The biological role of dehydroepiandrosterone (DHEA)*. Berlin: Walter de Gruyter, 1991.
- 110 Wisniewski TL, Hilton CW, Morse EV, Svec F. The relationship of serum DHEA-S and cortisol levels to measures of immune function in human immunodeficiency virus-related illness. *Amer F Med Sci* 1993;305:79-83.
- 111 Jacobson MA, Fusaro RE, Galmarini M, Lang W. Decreased serum dehydroepiandrosterone is associated with an increased progression of human immunodeficiency virus infection in men with CD4 cell counts of 200-499. *J Infect Dis* 1991;164:864-868.
- 112 Sunderland T, et al. Reduced plasma dehydroepiandrosterone concentrations in Alzheimer's disease. *Lancet* 1989;2:570.
- 113 Näsman B, Olsson T, Seckl JR, Eriksson S, Viitanen M, Bucht G, Carlstrom K. Abnormalities in adrenal androgens, but not of glucocorticoids, in early Alzheimer's disease. *Psychoneuroendocrin* 1995;20:83-94.
- 114 Parker LN, Levin ER, Lifrak ET. Evidence for adrenocortical adaptation to severe illness. *J Clin Endocrin Metab* 1985;60:947-952.
- 115 Ozasa H, Kita M, Inoue T, Mori T. Plasma dehydroepiandrosterone to cortisol ratios as an indicator of stress in gynecological patients. *Gynecol Oncology* 1990;37:178-182.
- 116 Fava M, Rosenbaum JF, MacLaughlin RA, Tesar GE, Pollack MH, Cohen LS, Hirsch M. Dehydroepiandrosteronesulfate/cortisol ratio in panic disorder. *Psychiat Res* 1988;38:345-350.
- 117 Zumoff B, et al. Subnormal plasma dehydroepiandrosterone to cortisol ratio in anorexia nervosa: a second hormonal parameter of ontogenic regression. *J Clin Endocrin Metab* 1983;56:668-672.
- 118 Lac G, Lac N, Robert A. Steroid assays in saliva: a method to detect plasmatic contaminations. *Archiv Int Physiol Biochem* 1993;101:257-262.
- 119 Walker R, et al. 9th Workshop. Cardiff, 1982.
- 120 Vining RF, McGinley RA. The measurement of hormones in saliva: possibilities and pitfalls. *J Steroid Biochem* 1987;27:81-94.
- 121 Tunn S, Möllmann H, Barth J, Derendorf H, Krieg M. Simultaneous measurement of cortisol in serum and saliva after different forms of cortisol administration. *Clin Chem* 1992;38:1491-1494.
- 122 Peters JR, Walker RF, Riad-Fahmy D, Hall R. Salivary cortisol assays for assessing pituitary-adrenal reserve. *Clin Endocrin* 1982;17:583-592.
- 123 Evans PJ, Peters JR, Dyas J, Walker RF, Riad-Fahmy D, Hall R. Salivary cortisol levels in true and apparent hypercortisolism. *Clin Endocrin* 1984;20:709-715.
- 124 Riad-Fahmy D, Read GF, Walker RF, Griffiths K. Steroids in saliva for assessing endocrine function. *Endocrin Soc* 1982;3:367-395.
- 125 Soszynski P, Stowinska-Szrednicka J, Kasperlik-Zatuska A, Zgliczynski S. Decreased melatonin concentration in Cushing's syndrome. *Horm Metab Res* 1989;21:673-4.
- 126 Cagnacci A, Soldani R, Yen SS. Melatonin enhances cortisol levels in aged but not young women. *Eur J Endocrinol* 1995;133:691-5.
- 127 Levine ME, Milliron AN, Duffy LK. Diurnal and seasonal rhythms of melatonin, cortisol, and testosterone in interior Alaska. *Arctic Med Res* 1994;53:25-34.
- 128 Haus E, Nicolau GY, Ghinea E, Dumitriu L, Petrescu E, Sackett-Lundeen L. Stimulation of the secretion of dehydroepiandrosterone by melatonin in mouse adrenal in vitro. *Life Sci* 1996;58:263-7.