

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS И АНДРОГЕНИ

Д. Танев¹, Р. Робева², А. Томова², Ф. Куманов², Р. Рашков¹ и Зл. Коларов¹

¹Клиника по ревматология, УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“ – София

²Клиничен център по ендокринология и геронтология – София

Резюме. Systemic lupus erythematosus (СЛЕ) е системно заболяване на съединителната тъкан, което засяга многократно по-често жените в сравнение с мъжете. Поради това се предполага, че андрогените влияят положително върху автоимунния процес. В обзора са разгледани съществуващите данни за връзката между мъжките полови хормони и клиничните прояви на системния лупус. Изследванията върху опитни модели на СЛЕ показват, че приложението на тестостерон и ДХЕАС намалява синтеза на антитела, предпазва болните животни от бърза прогресия на болестта и удължава преживяемостта. При хора влиянието на андрогените е изследвано през последните 30 години, но резултатите са противоречиви. Понижени нива на тестостерона и ДХЕАС са наблюдавани както у мъжете, така и у жените с лупус. Не е установено как тези промени влияят на автоимунния процес. Необходими са допълнителни изследвания, които да изяснят връзката между андрогените, имунната система и СЛЕ при хора и след това да се проучат потенциалните възможности и страничните ефекти от приложението на екзогенни стероиди при болни със системен лупус.

Ключови думи: имунитет, СЛЕ, тестостерон, ДХЕАС

D. Tanev, R. Robeva, A. Tomova, Ph. Kumanov, R. Rashkov and Zl. Kolarov. SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND ANDROGENS

Summary. Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease that affects mainly women, while the prevalence in men is very low. Therefore, a protective role of the androgens on the autoimmune process has been suggested. In this review, the existing data about the relationships between male sex hormones and clinical signs of systemic lupus have been discussed. The studies in experimental SLE models have shown that the application of testosterone and DHEAS decreases the antibody production, protects the animals from a rapid SLE progression and increases their longevity. In humans, the influence of the androgens has been studied for the last thirty years, but the conclusions are still inconsistent. Decreased levels of testosterone and DHEAS have been found in men and women with lupus. However, it is not clarified, how these changes affect the autoimmune process. Further investigations are necessary to reveal the interrelations between androgens, immune system and SLE in humans. The results could help the development of new androgen-based therapeutic strategies considering possible benefits and expected side effects.

Key words: immunity, SLE, testosterone, DHEAS

Systemic lupus erythematosus (СЛЕ) е системно заболяване на съединителната тъкан. Разнообразната клинична картина се дължи предимно на антинуклеарните и фосфолипидните антитела, които реагират кръстосано с кожата и вътрешните органи. Болестта засяга преди всичко жените в репродуктивна възраст. Мъжете боледуват от 7 до 10 пъти по-рядко [3]. Изразеният полов диморфизъм дава основание да се предположи, че половите хормони вероятно влияят върху появата и симптомите на болестта. Връзката между естрогените, пролактина и имунитета е широко дискутирана. Относително малко са данните за влиянието на андрогените върху имунната система и автоимунните заболявания, както и в частност върху СЛЕ.

АНДРОГЕНИ – ВИДОВЕ, МЕТАБОЛИЗЪМ И ЕФЕКТИ

Синтезът на андрогени при жените се осъществява в яйчниците и в надбъбречните жлези. Овариалната строма секретира андростендион, тестостерон и дехидроепиандростерон (ДХЕА). Около 50% от серумния тестостерон се получава чрез периферна конверсия на андростендиона. За останалата половина яйчниците и надбъбреците са с еднакъв принос. Над 90% от ДХЕА и почти цялото количество ДХЕА-сулфат (ДХЕАС) се синтезират в надбъбреците. При жените андрогените, произвеждани в тека клетките на яйчника, се ароматизират до естрогени в гранулозните клетки. Съществена роля играе и ароматазата в мастната тъкан, където свободните андрогени от надбъбречен или

яйчников произход могат да се конвертират в естрогени. Този процес е от съществено значение при жените със затлъстяване, както и след менопаузата [2]. Андрогените, освен като прекурсори на женските полови хормони, оказват и други ефекти у слабия пол. Предполага се, че влияят върху костната и мускулната система, телесния състав, сърдечно-съдовата система, когнитивните способности, настроението и сексуалната функция при жените [26].

При мъжете тестостеронът се произвежда основно в Лайдиговите клетки на тестисите. Той осигурява развитието на първичните и вторичните полови белези при мъжа и е най-мощният анаболен хормон. Повлиява костно-мускулната система, водно-електролитната и липидната обмяна, хемопоезата и централната нервна система [1]. Слабият надбъбречен андроген ДХЕАС се намира в изобилие в кръвния ток, концентрацията му е между 100 и 1000 пъти по-висока от тази на тестостерона и естрадиола. ДХЕАС е основен прекурсорен резервоар за андрогени и естрогени, до които може да се метаболизира. Той е биологично неактивен, но осъществява ефектите си след конверсия до ДХЕА. С възрастта концентрацията на хормона намалява. Предполага се, че той оказва протективен ефект при хронични възпалителни заболявания, костна загуба и атеросклероза [19].

Влияние на андрогените върху имунната система и СЛЕ при опитни животни

Значителен брой експерименти показват влиянието на андрогените върху имунната система. В клетъчни култури от периферни моноцити на болни със СЛЕ тестостеронът потиска продукцията на анти-ДНК антитела, намалява секрецията на интерлевкин-6 от моноцитите и ограничава свръхактивните В-клетки [11]. При NZB/W мишки, които представляват модел за СЛЕ, женските индивиди умират преждевременно, а мъжките се разболяват значително по-късно. Приложението на андрогени удължава значимо преживяемостта на животните [13]. Допуска се, че те протектират мишките от бърза прогресия на СЛЕ, но не е известен механизъмът, чрез който андрогените потискат имунната система. Walker и сътр. прилагат специфичния блокер на андрогенния рецептор

Flutamide върху опитните животни, за да изяснят дали ефектите на тестостерона се осъществяват чрез класическите рецепторни механизми. При женските мишки препаратът увеличава значително смъртността, като преживяемостта спада до 30 седмици при третираните животни срещу 37 седмици за контролните. При мъжките животни смъртността е сходна в ранните фази на проучването, а негативните ефекти на лечението се проявяват значително по-късно. Авторите правят извода, че действието на андрогените върху аутоимунното заболяване зависи от пола и се реализира чрез андрогенния рецептор [25].

В литературата задълбочено се обсъжда връзката на имунната система със слабия андроген ДХЕАС и неговия активен метаболит ДХЕА. Изследванията върху животински клетки показват взаимодействие между ДХЕА и синтеза на интерлевкини. Хормонът стимулира производството на IL-2, но потиска секрецията на IL-6 и IL-10. Той влияе върху лимфоцитната пролиферация и клетъчната цитотоксичност. Едновременно с това антагонизира някои имуносупресивни ефекти на кортикостероидите. Имуномодулаторни свойства проявяват и производните на ДХЕА – андростендиол, андростентриол и 7 α -хидрокси-ДХЕА [9]. Едновременно с това андрогенът повлиява протичането на аутоимунния процес у миши модели на лупус. При женски NZB/W мишки лечението с ДХЕАС води до по-късно начало на болестта, по-нисък титър на антителата, по-слабо покачване на интерлевкин-10 и по-дълга преживяемост, но само в случаите, когато приложението на хормона е започнато в ранен етап [15]. Подобни резултати намират и други автори, които включват ДХЕА в диетата на опитни животни [27].

При анализа на данните трябва да се има предвид, че съществуват значителни физиологични различия между секрецията на ДХЕА при гризачи и хора. Ендогенните концентрации на хормона са много по-високи при приматите, отколкото при мишките. Освен това 17- α -хидроксиллазният метаболизъм на стероидите се различава значимо между тези видове [18]. Опитите с животни са доказали съществената си роля за изучаване на човешката физиология, но изводите трябва да се интерпретират внимателно.

Влияние на андрогените върху имунната система и СЛЕ при хора

Промените в серумните андрогени при мъже и жени, болни от СЛЕ, са разисквани широко още през 80-те години на XX век. Оттогава досега са натрупани противоречиви данни за ролята на андрогените в патогенезата на болестта. В интересно изследване от този период се сравняват нивата на тестостерона при 11 здрави доброволци с тези на няколко групи мъже с хронични заболявания (9 със СЛЕ, 10 с ревматоиден артрит, 6 продължително лекувани с кортикостероиди и 11 с хронична бъбречна недостатъчност на хемодиализа). Средните тестостероновы нива са значително понижени при всички групи болни, без съществена разлика между болните със СЛЕ и с хроничните заболявания. Според авторите намалените концентрации на тестостерона при мъжете с лупус са логичен резултат от продължителното хронично заболяване и е малко вероятно те да бъдат рисков фактор за развитието на СЛЕ при мъже [12]. Други автори не намират значима разлика между общия и свободния тестостерон при мъже със СЛЕ в сравнение със здрави контроли, докато нивата на ДХЕАС и андростендиона са по-ниски при болните. От друга страна, отговорът на свободния тестостерон след стимулация с човешки хорионгонадотропин е намален при пациентите с лупус. Това подсказва нарушение на тестикуларната функция. В подкрепа на тази теза е и повишеното базисно ниво на ФСХ при тях в сравнение с контролите [23]. Резултатите не могат да се генерализират, тъй като изследваните групи са изключително малки, а болните са лекувани с кортикостероиди. Въпреки това е уместно да се подчертае учудващо високата честота на ревматични и автоимунни заболявания, като СЛЕ, дерматомиозит, хроничен ювенилен артрит, анкилозиращ спондилит, ревматоиден артрит и други, при болни с нелекуван хипогонадизъм и много ниски нива на серумния тестостерон. Наличието на ревматични и автоимунни заболявания при тези пациенти е независимо от етиологията на хипогонадизма (първичен или вторичен), но се свързва с изразената гонадна недостатъчност и много ниските андрогенни нива [10].

Резултатите от проучванията при жени също не са еднозначни. При сравняване на няколко групи пациентки (с ревматоиден артрит, СЛЕ, множествена склероза, и болни жени без

автоимунни заболявания) със здрави контроли се установява статистически значимо намаление на андрогените само при жените със СЛЕ. Поради това авторите смятат, че хипоандрогенията не е последица на хроничното заболяване, нито предразполагащ фактор за автоимунен процес по принцип, а е специфична за СЛЕ [6]. Обратно, други автори установяват понижени слюнчени нива на тестостерона при пациентките с лупус, лекувани с кортикостероиди, но не и при нелекуваните болни [14].

Серумните концентрации на ДХЕА и ДХЕАС също са изследвани при СЛЕ. Suzuki и сътр. установяват понижени нива на двата хормона както при лекуваните, така и при нелекуваните с кортикостероиди жени. Според тях намалението на надбъбречните андрогени не е отражение само на продължителното лечение с кортикостероиди, а е резултат и на ендогенни фактори [21]. Тези данни се потвърждават и от други по-големи проучвания. Например нивата на половите хормони са определени при 128 болни с лупус и 96 контроли, като е проучена и връзката с цитокин-секретиращите клетки. При пациентите със СЛЕ концентрациите на естрадиол и прогестерон са повишени, докато серумният ДХЕАС е намален. При здравите се установява връзка между синтеза на интерферон-гама и ДХЕАС. Подобна връзка липсва при болните [22]. Други проучвания със сходен дизайн също намират понижени серумни нива на ДХЕАС при болните със СЛЕ в сравнение с контролите, както и понижена уринна екскреция на хормона [17, 20].

Особен интерес представлява изследването на Zietz и сътр. В него са определени не само базисните нива на надбъбречните хормони, но и тяхната промяна в хода на стимулационния тест с кортикотропин-освобождаващ хормон. Резултатите показват понижени концентрации на ДХЕАС, андростендиона и кортизола при пациентите със СЛЕ в сравнение със здравите контроли както изходно, така и след стимулацията. Освен това при болните с лупус се установява пренасочване на стероидогенезата в посока на синтез на кортизол и андростендион за сметка на ДХЕАС. Интересен е фактът, че нивата на АКТХ са без отклонения. Наблюдаваните промени могат да се дължат на хроничния прием на кортикостероиди, както и на влиянието на цитокините върху стероидогенезата [28]. За да се установят реалните вза-

имоотношения между ендокринната и имунната система е необходимо да бъдат изследвани повече нелекувани болни със СЛЕ.

Освен промените в абсолютните стойности на половите хормони от значение е и промененото съотношение между отделните стероиди. Например при болни със СЛЕ се установява тенденция към повишена активност на ароматазата. Нивата на андрогените са понижени, а на естрогените – увеличени. Отклоненията в ароматазната активност и корелацията ѝ с концентрациите на естрогените може да обясни промененото съотношение естрогени/андрогени при болните със СЛЕ [7].

СЛЕ, АНДРОГЕНИ И ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ТЕРАПЕВТИЧНИ СТРАТЕГИИ

Обобщението на резултатите от повечето проучвания показва, че нивата на надбъбречните, а вероятно и на гонадните андрогени са намалени при болните от СЛЕ. Не е ясно дали понижението на концентрациите е рисков фактор за болестта, или последица от нея. С оглед на тези неясни моменти няколко колектива проучват влиянието на екзогенните андрогени върху клиничните прояви на аутоимунния процес.

В лонгитудинално проучване върху 50 жени със СЛЕ, лекувани с ДХЕА, се установява повишение на серумните нива на ДХЕА, ДХЕАС и тестостерона, както и намаляване на активността на болестта в сравнение с изходната. Основният страничен ефект на лечението е леко акне. Авторите стигат до извода, че прилагането на ДХЕА се понася добре и има клинични ползи, които се запазват в течение най-малко на една година [24]. В друго голямо проучване се изследва ефектът на Prasterone върху хода на СЛЕ. Препаратът е синтетичен ДХЕА и като хранителна добавка е одобрен от FDA в САЩ за допълнителна терапия при лупус. В проучването са включени 381 болни жени. Рамото с Prasterone и контролната плацебо-група са приемали и други стандартни медикаменти за СЛЕ (фиксиранни дози кортикостероиди, антималярици и имunosупресори). От пациентките с клинично активно заболяване (SLEDAI > 2.0) 58.5% от групата с ДХЕА са се подобрили или стабилизирани в сравнение с 44.5% от жените, приемали плацебо ($p = 0.017$). Акне и хирзутизм са наблюдавани при 33% и

16% от болните в рамото с Prasterone и съответно при 14% и 2% в плацебо-групата ($p < 0.05$). При повечето болни страничните ефекти са леко изразени и не са наложили спиране на лечението. Нивата на тестостерона са се увеличили значително при всички пациентки, приемали ДХЕА, а концентрациите на естрадиола са се увеличили само при постменопаузалните жени. Следователно при жените с активен лупус приложението на Prasterone в доза 200 mg/дневно се понася добре и подобрява или стабилизира проявите на болестта [16]. Подобно проучване сред азиатки не намира съществени промени в индексите на активност SLAM и SLEDAI след 6-месечна терапия с ДХЕА, въпреки че обострянията на СЛЕ са по-редки при лекуваните жени [4]. В метаанализа на публикуваните до 2006 г. резултати за приложението на ДХЕА при лупус се заключава, че хормонът има слабо, но клинично значимо въздействие върху качеството на живот при болните. Влиянието върху активността на СЛЕ обаче е противоречиво, а дълготрайните ефективност и безопасност – неизвестни [5].

Данните за влиянието на други екзогенни андрогени, освен ДХЕА, при СЛЕ са оскъдни. Неотдавна проведено изследване проучва ефекта от приложението на Testosterone при жени със СЛЕ. Пациентките с лека до умерена активност на болестта са получавали по 150 μ g Testosterone или плацебо чрез трансдермални пластири за 12 седмици. Не са установени значими разлики в средния SLEDAI между двете групи. Тестостероновите пластири са безопасни, но не са подобрили нито качеството на живот, нито сексуалната функция на пациентките. Уместно е да се отбележи, че увеличената употреба на кортикостероиди в плацебо-групата би могла да опорочава реалните резултати от проучването [8]. Освен това приложената доза на хормона е много ниска, което вероятно се отразява както на потенциалните положителни ефекти, така и на възможните странични действия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прегледът на литературните данни показва, че понастоящем ролята на мъжките полови хормони при болни със СЛЕ не е изяснена. Понижените нива на андрогени при някои мъже с лупус биха могли да бъдат обичайно следст-

вие от тежкото хронично заболяване, резултат от лечението с кортикостероиди или специфична особеност при СЛЕ, но нито една от тези хипотези не е доказана.

Повечето проучвания при жени установяват понижени нива на надбъбречните андрогени, но не е известно дали и как тези промени засягат имунната система на болните. ДХЕАС е прохормон, който може да се превръща в тестостерон, както и да се ароматизира до естрадиол в периферните тъкани. Не е ясно дали неговото понижение влияе върху локалните концентрации на различните стероиди. Не е проучена ролята на съотношението между андрогените и естрогените върху имунния отговор и механизмите на действие. Нивата на тестостерона са по-ниски при пациентките с лупус, но трябва да се има предвид, че повечето методики не са адаптирани към измерване на ниските концентрации на тестостерона, характерни за жени [3]. Освен това при жените липсва определена лабораторна норма за андрогенен дефицит. Поради това не може да се прецени дали промените при болните със СЛЕ са патологични, или не. Важно е да се отбележи, че в някои проучвания са изследвани общите фракции на хормоните, а не биоактивните нива, което също влияе върху изводите.

Необходими са допълнителни проучвания, които да изяснят връзката между андрогените, имунната система и СЛЕ при жени и мъже. Едва тогава би могло да се проучват потенциалните възможности и странични ефекти от приложението на екзогенни стероиди при болните от СЛЕ.

Авторите изказват своята искрена благодарност към Медицински университет – София, за предоставеното финансиране по проект № 26/2010 г.

Библиография

1. К у м а н о в, Ф. Ендокринна функция на тестисите. – В: Ендокринология. Б. Лозанов (Ред.). С., Тилиа, 2000, 622-630.
2. Р а ч е в, Е. Физиология на яйчника. – В: Ендокринология. Б. Лозанов (Ред.). С., Тилиа, 2000, 678-681.
3. Р а ш к о в, Р. Системен лупус ериматозус. – В: Системни заболявания на съединителната тъкан (колагенози). Й. Шейтанов, Р. Рашков (Ред.). С., ЦИМ, 1999, 5-6.
4. С h a n g, D. M. et al. Dehydroepiandrosterone treatment of women with mild-to-moderate systemic lupus erythematosus: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. – *Arthritis Rheum.*, **46**, 2002, № 11, 2924-2927.
5. C r o s b i e, D. et al. Dehydroepiandrosterone for systemic lupus erythematosus. – *Cochrane Database Syst. Rev.*, **4**, 2007, CD005114.
6. D o u g a d o s, M. et al. Study of plasma androgens in women with autoimmune diseases. – *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic.*, **51**, 1984, № 3, 145-149.
7. F o l o m e e v, M. et al. Plasma sex hormones and aromatase activity in tissues of patients with systemic lupus erythematosus. – *Lupus*, **1**, 1992, № 3, 191-195.
8. G o r d o n, C. et al. Testosterone patches in the management of patients with mild/moderate systemic lupus erythematosus. – *Rheumatology (Oxford)*, **47**, 2008, № 3, 334-338.
9. H a z e l d i n e, J., W. Arlt et J. M. Lord. Dehydroepiandrosterone as a regulator of immune cell function. – *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, **120**, 2010, № 2-3, 127-136.
10. J i m é n e z – B a l d e r a s, F. J. et al. High frequency of association of rheumatic/ autoimmune diseases and untreated male hypogonadism with severe testicular dysfunction. *Arthritis Res.*, **3**, 2001, № 6, 362-367.
11. K a n d a, N., T. Tsuchida et K. Tamaki. Testosterone suppresses anti-DNA antibody production in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. – *Arthritis Rheum.*, **40**, 1997, №9, 1703-1711.
12. M a c k w o r t h – Y o u n g, C. G. et al. Sex hormones in male patients with systemic lupus erythematosus: a comparison with other disease groups. – *Eur. J. Rheumatol. Inflamm.*, **6**, 1983, №3, 228-232.
13. M i c h a l s k i, J. P. et al. Effect of androgen therapy on survival and suppressor cell activity in aged NZB/NZW F1 hybrid mice. – *Clin. Exp. Immunol.*, **52**, 1983, 229-233.
14. N a v a r r o, M. A. et al. Salivary testosterone levels in women with systemic lupus erythematosus. – *Arthritis Rheum.*, **35**, 1992, № 5, 557-559.
15. N o r t o n, S. D. et al. Administration of dehydroepiandrosterone sulfate retards onset but not progression of autoimmune disease in NZB/W mice. – *Autoimmunity*, **26**, 1997, № 3, 161-171.
16. P e t r i, M. A. et al. Effects of prasterone on disease activity and symptoms in women with active systemic lupus erythematosus. – *Arthritis Rheum.*, **50**, 2004, №9, 2858-2868.
17. R a s t i n, M. et al. Sex hormones and peripheral white blood cell subsets in systemic lupus erythematosus patients. – *Iran. J. Immunol.*, **4**, 2007, № 2, 110-115.
18. S a w a l h a, A. et S. Kovats. Dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus. – *Curr. Rheumatol. Rep.*, **10**, 2008, № 4, 286-291.
19. S c h i e c h l, G. et R. Straub. Dehydroepiandrosterone. – In: *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases. Vol. 9. Endocrine manifestations of Systemic Autoimmune Diseases.* S. E. Walker, L. J. Jara (Eds.). Elsevier BV, 2008, 249-256.
20. S t r a u b, R. H. et al. Renal clearance and daily excretion of cortisol and adrenal androgens in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. – *Ann. Rheum. Dis.*, **63**, 2004, № 8, 961-968.
21. S u z u k i, T. et al. Low serum levels of dehydroepiandrosterone may cause deficient IL-2 production by lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin. Exp. Immunol.*, **99**, 1995, № 2, 251-255.

22. Verthelyi, D. et al. Disassociation of sex hormone levels and cytokine production in SLE patients. *Lupus*, 10, 2001, № 5, 352-358.
23. Vilainho, S. T. et L. T. Costallat. Evaluation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in males with systemic lupus erythematosus. – *J. Rheumatol.*, 25, 1998, № 6, 1097-1103.
24. Vollehnoven, R. F. et al. Treatment of systemic lupus erythematosus with dehydroepiandrosterone: 50 patients treated up to 12 months. – *J. Rheumatol.*, 25, 1998, № 2, 285-289.
25. Walker, S. E., C. L. Besch-Williford et D. H. Keisler. Accelerated deaths from systemic lupus erythematosus in NZB x NZW F1 mice treated with the testosterone-blocking drug flutamide. – *J. Lab. Clin. Med.*, 124, 1994, № 3, 401-407.
26. Wierman, M. E. et al. Androgen therapy in women: an Endocrine Society Clinical Practice guideline. – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 91, 2006, № 10, 3697-3710.
27. Yang, B. C. et al. Exogenous dehydroepiandrosterone modified the expression of T helper-related cytokines in NZB/NZW F1 mice. – *Immunol. Invest.*, 27, 1998, № 4-5, 291-302.
28. Zietz, B. et al. Altered function of the hypothalamic stress axes in patients with moderately active systemic lupus erythematosus. Dissociation between androstenedione, cortisol, or dehydroepiandrosterone and interleukin 6 or tumor necrosis factor. – *J. Rheumatol.*, 27, 2000, № 4, 911-918.

Постъпил за печат на 21 юни 2011 г.

✉ *Адрес за кореспонденция:*

Д-р Д. Танев
Клиника по ревматология
Медицински университет
ул. "Урвич" № 13
1612 София

✉ *Address for correspondence:*

D. Tanev, M. D.
Clinic of Rheumatology
Medical University
13, Urvitch Str.
Bg – 1612 Sofia