

Molecular and cellular endocrinology 2003; 213 (1): 1–11.

14. *Capasso G., De Tommaso G., Dica A., Anastasio P., Capasso J., Kinne R., De Santo N.G.* et al. Effects of thyroid hormones on heart and kidney functions. *Miner Electrolyte Metab* 1999; 25 (1–2): 56–64.

15. *Davis R.G., Madsen K.M., Freghy M.J., Tisber C.C.* et al. Kidney structure in hypothyroidism. *Am J Pathol* 1983; 113 (1): 41–49.

16. *Doucei A.* Multiple hormonal control of kidney tubular functions. *NIPS* 1987; 2 (8): 141–146.

17. *Dubaniewicz A., Kaciuba-Uscilko H., Nazar K., Budoboski L.* et al. Sensitivity of the soleus muscle to insulin in resting and exercising rats with experimental hypo- and hyper-thyroidism. *Biochem J* 1989; 263: 243–247.

18. *Edelman I.S.* Receptors and effectors in hormone action on the kidney et al. *Am J Physiol Renal Physiology* 1981; 241: 333–339.

19. *Everts M.E., Clausen T.* et al. Excitation-induced activation of the Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> pump in rat skeletal muscle. *Am J Physiol Cell Physiology* 1994; 266 (4): 925–934.

20. *Everts M.E., Dorup I., Flyvbjerg A., Marshall S.M., Jorgensen K.D.* et al. Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> pump in rat muscle: effects of hypophysectomy, growth hormone, and thyroid hormone. *Am J Physiol Endocrinology and Metabolism* 1990; 259 (2): 278–283.

21. *Frederick R., Derubentis M.F., Michelis M.P.* et al. Impaired water excretion in mixedema. *Am J of Medicine* 1971; 51: 41–51.

22. *Fukuda Y., Eklof A.C., Malmborg A.S., Aperia A.* et al. Calcium supplementation and thyroid hormone protect against gentamicin-induced inhibition of proximal tubular Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase activity and other renal functional changes. *Acta Physiol Scand* 1992; 145 (2): 93–98.

23. *Garg L.C., Tisber C.C.* et al. Effects of thyroid hormone on Na-K-adenosinetriphosphatase activity along the rat nephron. *J Lab Clin Med* 1985; 106 (5): 568–572.

24. *Hodin R.A., Lazar M.A., Chin W.W.* et al. Differential and tissue-specific regulation of the multiple rat *c-erbA* mRNA species by thyroid hormone. *J Clin Invest* 1990; 85: 101–105.

25. *Katz A.J., Emmanouel D.S., Lindheimer M.D.* et al. Thyroid hormone and the kidney. *Nepron* 1975; 15 (3–5): 223–249.

26. *Katz A.J., Lindheimer M.D.* et al. Renal sodium and potassium-actiated adenosinetriphosphatase and sodium reabsorption in the hypothyroid rat. *J Clin Invest* 1973; 52: 796–804.

27. *Lazar M.A.* et al. Thyroid hormone receptors: multiple forms,

multiple possibilities. *Endocr Rev* 1993; 14: 348–399.

28. *Li Bonk Nam, Ferete F., Harsing L.* et al. Renal structural and functional changes and sodium balance in hypothyroid rats. *Acta Med Acad Sci Hung* 1982; 39 (3–4): 219–225.

29. *Lo, Chu-Shek, Theresa Nong Lo* et al. Time course of the renal response to triiodothyronine in the rat. *Am J Physiol* 1979; 236 (1): 9–13.

30. *Shab M., Quigley R., Baum M.* et al. Maturation of proximal straight tubule NaCl transport: role of thyroid hormone. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278 (4): 596–602.

31. *Sejersted O.M.* et al. Lack of stimulation of renal Na-K-ATP-ase by thyroid hormones in the rabbit. *Biochim Biophys Acta* 1982; 717 (1): 163–174.

32. *Vaamonde C.A., Sebastianelli M.J., Vaamonde L.S., Pellegrini E.L., Watts R.S., Klingler E.L., Paper S.* et al. Impaired renal tubular reabsorption of sodium in hypothyroid man. *J Lab Clin Med* 1975; 85 (3): 451–466.

33. *Villabona C., Sabun M., Roca M., Mora J., Comez N., Comez J.M., Pucha L.R., Soler J.* et al. Blood volumes and renal function in overt and subclinical primary hypothyroidism. *Am J Med Sci* 1999; 318 (4): 277–280.

## Дегидроэпиандростерон сульфат у больных на программном гемодиализе

**Е.В. Хрусталева, В.Э. Мастыков, А.М. Шутов, Т.Н. Вакина**

**Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко, г. Пенза; Ульяновская областная клиническая больница;**

**Кафедра терапии и профессиональных болезней медицинского факультета Ульяновского государственного университета, г. Ульяновск**

## Dehydroepiandrosterone sulfate in hemodialysis patients

**E.V. Khrustaleva, V.E. Mastikov, A.M. Shutov, T.N. Vakina**

*Ключевые слова: альбумин, гемодиализ, дегидроэпиандростерон сульфат, хроническая почечная недостаточность.*

**Цель.** Дегидроэпиандростерон (ДЭА) и дегидроэпиандростерон сульфат (ДЭА-С) – стероидные гормоны, которые образуются в коре надпочечников. С низким уровнем ДЭА-С связывают целый ряд негативных биологических эффектов, включая нарушения иммунитета, депрессию, нарушения минерализации кости. Целью настоящего исследования явилось изучение содержания ДЭА-С у больных, находящихся на

**Адрес для переписки:** 432063, г. Ульяновск-63, а/я 4595. Шутову Александру Михайловичу

**Телефон:** (8422) 56-00-82. Шутов Александр Михайлович; (8412) 52-40-25. Хрусталева Елена Вячеславовна

**E-mail:** amsbu@mail.ru

программном гемодиализе (ГД).

**Методы.** Обследовано 124 больных (мужчин – 56, женщин – 68, средний возраст –  $47 \pm 12$  лет), находящихся на лечении ГД. Контрольная группа состояла из 30 практически здоровых людей. Содержание ДЭА-С и кортизола в сыворотке крови исследовали иммуноферментным методом.

**Результаты.** Средний уровень ДЭА-С у больных на ГД и в контрольной группе существенно не различался. Уровень ДЭА-С у мужчин был выше, чем у женщин: медиана – 5,7 (интерквартильный размах – ИКР – 3,9–9,8) и медиана – 2,6 (ИКР 1,3–4,2) мкмоль/л соответственно,  $p < 0,001$ . Наблюдалась отрицательная связь между возрастом и ДЭА-С ( $r = -0,36$ ;  $p < 0,001$ ), при этом мы не обнаружили связи между ДЭА-С и кортизолом в сыворотке крови ( $r = 0,1$ ;  $p = 0,6$ ). Многофакторный регрессионный анализ показал, что основными детерминантами содержания ДЭА-С в сыворотке крови были возраст и пол больных. Установлено также наличие независимой связи между уровнем альбумина сыворотки и уровнем ДЭА-С.

**Заключение.** Таким образом, содержание ДЭА-С у больных на ГД зависит от пола и возраста. Мужчины имеют более высокий уровень гормона. Как у мужчин, так и у женщин содержание ДЭА-С снижается с возрастом. Низкий уровень ДЭА-С у больных на программном гемодиализе ассоциирован с гипоальбуминемией. Причинно-следственные связи между ДЭА-С и альбумином не ясны, однако не исключено, что негативный прогностический эффект гипоальбуминемии у диализных больных в определенной степени может реализоваться через низкое содержание ДЭА-С.

**Aim.** Dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA-sulfate (DHEA-S) are the major steroid hormones secreted by the adrenal gland. The secretion normally decreases with age. Administration of DHEA has been reported to have beneficial effects on diabetes and atherosclerosis. The aim of this study was to investigate serum level of DHEA-S in haemodialysis (HD) patients.

**Methods.** 124 haemodialysis patients (56M, 68F, mean age  $47 \pm 12$  years) who received bicarbonate HD 3 times a week were studied. The mean duration of a HD session was 4 hours. Control group consisted of 30 healthy persons. Serum level of DHEA-S and of cortisol was detected by IFA-assay.

**Results.** The serum level of DHEA-S did not differ in the HD patients and control group. The serum level of DHEA-S in male patients was higher than that in females: median – 5,7 (IQR 3,9–9,8) vs median 2,6 (IQR 1,3–4,2)  $\mu\text{mol/l}$ , resp.,  $p < 0,001$ . There was negative correlation between the serum DHEA-S and age ( $r = -0,36$ ;  $p < 0,001$ ). Cortisol did not differ in male and female: median – 468,0 (IQR 365,5–587,0) vs median – 443,0 (IQR 323,0–609,5) nmol/l, resp.,  $p = 0,6$ . We did not detect a correlation between DHEA-S and cortisol level ( $r = 0,04$ ;  $p = 0,7$ ). Multiple regression analysis has shown that age, gender and serum albumin levels were independent predictors of serum DHEA-S.

**Conclusions.** The gender and age are the main determinants of serum level of DHEAS in HD patients and low level of DHEA-S is associated with low serum albumin level. Relationship between DHEA-S and albumin is unknown, but it is possible that worse prognosis in HD patients with hypoalbuminemia can be partially associated with low DHEA-S level.

## Введение

Дегидроэпиандростерон (ДЭА-С) и дегидроэпиандростерон сульфат (ДЭА-С) – стероидные гормоны, которые образуются в коре надпочечников. ДЭА-С образуется в результате сульфатирования ДЭА или непосредственно секретируется надпочечниками. В организме ДЭА-С подвергается метаболизму, а также выделяется с мочой [16, 22, 27]. У молодых людей надпочечники секретируют около 4 мг ДЭА и 25 мг ДЭА-С в сутки [3]. Максимальный уровень надпочечниковых андрогенов в сыворотке крови наблюдается в возрасте 20–30 лет, после 30–40 лет их уровень снижается примерно на 2% в год [15, 20]. ДЭА-С не связан с белками, его концентрация в сыворотке крови значительно превышает концентрацию ДЭА, и в клинической практике ДЭА-С преимущественно используется для оценки андрогенной функции надпочечников [16, 22].

ДЭА и ДЭА-С являются предшественниками приблизительно 50% андрогенов у мужчин, 75% активных эстрогенов у женщин детородного возраста и 100% активных эстрогенов у женщин в менопаузе [3, 15]. Установлено также, что ДЭА-С участвует в регуляции иммунного ответа [33], в частности, высокую частоту инфекционных осложнений у больных пожилого возраста связывают, в том числе, и с низким содержанием ДЭА-С [11]. При депрессии уровень дегидроэпиандростерона снижен, что служит основанием отнести его

к нейростероидам [9, 30]. В литературе обсуждается участие ДЭА-С в процессах минерализации кости [29]. Имеются данные о снижении содержания ДЭА и ДЭА-С у мужчин с ишемической болезнью сердца [2].

Исходя из вышеперечисленного, представляет интерес определение роли ДЭА-С у больных на программном гемодиализе. Между тем этот вопрос не изучен. Целью настоящего исследования явилось исследование содержания ДЭА-С у больных, находящихся на программном гемодиализе.

## Материалы и методы

Обследовано 124 больных (мужчин – 56, женщин – 68, средний возраст –  $47 \pm 12$  (от 17 до 74) лет) с хронической почечной недостаточностью, находящихся на лечении программным гемодиализом в отделении диализа Пензенской областной больницы им. Н.Н. Бурденко и диализном Центре Ульяновской областной клинической больницы. Причинами ХПН были: хронический гломерулонефрит ( $n = 51$ ), поликистоз почек ( $n = 15$ ), гипертоническая болезнь ( $n = 11$ ), сахарный диабет ( $n = 8$ ), прочие заболевания ( $n = 39$ ). Гемодиализ проводился в среднем по 4 часа (от 3 до 5 часов) 3 раза в неделю с использованием бикарбонатного диализирующего раствора и полисульфоновых диализаторов F6HPS. Продолжительность лечения гемодиализом составляла  $54,8 \pm 35,5$  (от 2 до 165) месяца. Индекс массы тела у об-

следованных больных составлял  $23,5 \pm 4,0$  кг/м<sup>2</sup> роста, уровень гемоглобина –  $87,3 \pm 15,4$  г/л.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых людей, среди которых было 16 женщин и 14 мужчин в возрасте от 17 до 73 ( $47 \pm 12$ ) лет.

Содержание ДЭА-С и кортизола в сыворотке крови исследовали твердофазным иммуоферментным методом на аппарате «Униплан-М» с использованием наборов «БиоХимМак» (Россия–США) и «Алькор-био» (Финляндия–Россия).

Результаты обработаны статистически с использованием t-критерия Стьюдента для несвязанных переменных, проводился однофакторный корреляционный анализ, дискриминантный анализ, многофакторный регрессионный анализ. Использовали компьютерную программу Statistica for Windows 6.0. Показатели представлены как  $M \pm SD$ . Различие считали достоверным при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Результаты исследования ДЭА-С и кортизола в сыворотке крови представлены в табл. 1. На рис. 1 показано содержание ДЭА-С у мужчин и женщин. Наблюдалось достоверно более высокое содержание ДЭА-С у мужчин, при этом содержание кортизола у мужчин и женщин достоверно не различалось ( $473,0 \pm 179,0$  и  $456,6 \pm 191,8$  нмоль/л соответственно,  $p = 0,6$ ). Обнаружена обратная корреляционная связь между ДЭА-С и возрастом больных (рис. 2). Статистически значимой связи между кортизолом и возрастом пациентов не выявлено ( $r = 0,07$ ;  $p = 0,7$ ). Продолжительность лечения гемодиализом не была связана с содержанием ДЭА-С ( $r = 0,1$ ;

Таблица 1

Содержание дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭА-С) и кортизола в сыворотке крови у больных на программном гемодиализе

Гормоны	Больные на ГД (n = 124)	Контрольная группа (n = 30)	p
ДЭА-С (нмоль/л)	$5,2 \pm 4,6$	$6,1 \pm 3,1$	0,3
Кортизол (нмоль/л)	$464,0 \pm 185,1$	$423,2 \pm 173,7$	0,3

Таблица 2

Связь клинических и лабораторных параметров с содержанием дегидроэпиандростерона сульфата у больных на программном гемодиализе (результаты многофакторного регрессионного анализа)

Зависимая переменная	Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) независимые переменные	R <sup>2</sup>	β	p
ДЭА-С (нмоль/л)	Возраст (годы)	0,41	-0,26	0,003
	Пол (женский)		-0,39	0,0000
	Альбумин (г/л)		0,26	0,0005

Примечание. В качестве независимых переменных в анализ включали индекс массы тела, гемоглобин, креатинин сыворотки, Кt/V, продолжительность почечной заместительной терапии, наличие в сыворотке крови маркеров вирусных гепатитов В и С. ДЭА-С – дегидроэпиандростерон сульфат. R<sup>2</sup> – коэффициент детерминации модели.

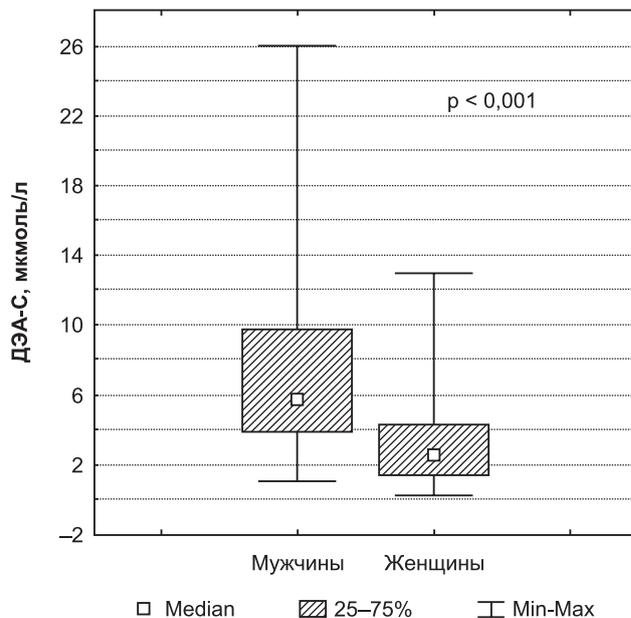


Рис. 1. Содержание дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭА-С) в сыворотке крови у мужчин и женщин, находящихся на программном гемодиализе

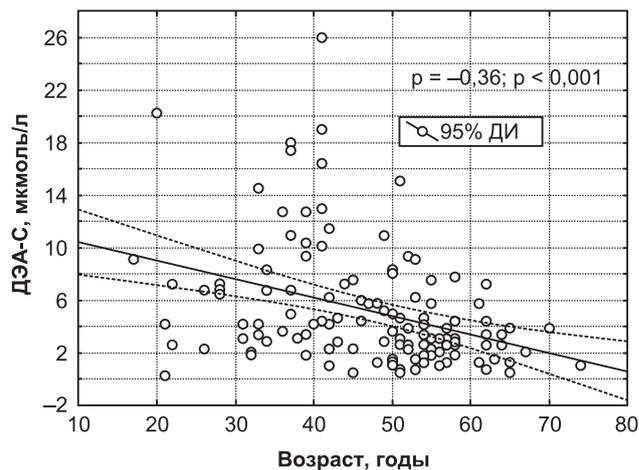


Рис. 2. Связь содержания дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭА-С) в сыворотке крови с возрастом больных, находящихся на программном гемодиализе

$p = 0,2$ ) и кортизола ( $r = 0,2$ ;  $p = 0,1$ ). Мы не обнаружили корреляционной связи между ДЭА-С и кортизолом сыворотки крови ( $r = 0,1$ ;  $p = 0,6$ ). При однофакторном корреляционном анализе установлено наличие прямой связи между креатинином сыворотки крови и ДЭА-С ( $r = 0,32$ ;  $p = 0,01$ ), а также между альбумином, который составлял  $41,7 \pm 4,1$  г/л и ДЭА-С ( $r = 0,30$ ;  $p = 0,01$ ).

Для уточнения характера корреляционных связей проведен многофакторный регрессионный анализ, в который в качестве независимых переменных включали пол, возраст больных, индекс массы тела, показатель Кt/V, продолжительность почечной заместительной терапии, гемоглобин, содержание креатинина в сыворотке крови, наличие серологических маркеров гепатитов В и С, а в качестве зависимой переменной – содержание ДЭА-С в сыворотке крови. Результаты многофакторного регрессионного анализа представлены в табл. 2, из которой следует, что основными детерминантами

содержания ДЭА-С в сыворотке крови у больных на программном гемодиализе являются возраст и пол больных. Установлено также наличие независимой от других анализируемых факторов прямой связи между уровнем альбумина сыворотки и уровнем ДЭА-С.

### Обсуждение

Проведенное исследование подтвердило два хорошо известных факта: снижение содержания ДЭА-С у больных старше 40 лет, а также более низкое содержание гормона у женщин по сравнению с мужчинами соответствующего возраста [19, 27]. Согласно данным литературы уровень ДЭА-С у отдельных больных значительно различается, но при этом закономерно прослеживается снижение с возрастом [20]. В этом отношении обследованные нами больные на программном гемодиализе не отличаются от общей популяции. Как показали наши предыдущие исследования, сеанс гемодиализа существенно не влияет на содержание ДЭА-С в сыворотке крови [статья в печати]. В то время как ДЭА и ДЭА-С в старших возрастных группах значительно снижаются, содержание кортизола в сыворотке крови с возрастом существенно не меняется [8]. Мы также не обнаружили связи между возрастом больных и уровнем кортизола в сыворотке крови.

Нами обнаружена прямая связь между содержанием альбумина в сыворотке крови и ДЭА-С, причем эта связь прослеживалась независимо от пола и возраста больных, а также от наличия или отсутствия в сыворотке крови маркеров вирусных гепатитов В и С. При этом не наблюдалось связи между индексом массы тела и содержанием ДЭА-С. При однофакторном корреляционном анализе прослеживалась прямая связь между ДЭА-С и креатинином в сыворотке крови. Последнее обстоятельство, вероятно, объясняется тем, что мышечная масса у мужчин выше, так же как и уровень ДЭА-С. Сам факт снижения содержания альбумина в сыворотке крови у пожилых людей отмечен рядом авторов, но при этом связь с ДЭА и ДЭА-С не анализировалась [6, 10].

Известно, что гипоальбуминемия является неблагоприятным прогностическим признаком у больных, получающих почечную заместительную терапию [18, 31]. Развитие гипоальбуминемии при ХПН обусловлено различными причинами, которые подробно анализируются в ряде современных обзоров литературы [14, 23]. По мнению большинства исследователей основной причиной гипоальбуминемии является воспаление (inflammation) [5, 14, 34]. При отсутствии воспаления гипоальбуминемия развивается только при крайне выраженном ограничении питания. Существуют достаточно веские доказательства связи между воспалением, нарушениями питания и атеросклерозом [25]. Содержание альбумина в сыворотке крови у диализных больных обратно связано с содержанием общепринятого маркера воспаления – С-реактивного белка [12]. В свою очередь высокий уровень С-реактивного белка ассоциирован с сердечно-сосудистой патологией как в общей популяции [21], так и у диализных больных [32]. У больных с множественными травмами, сепсисом, которые имеют низкий уровень ДЭА-С, отмечается более высокая летальность [4], между тем именно у этих больных часто наблюдается гипоальбуминемия.

Причинно-следственные взаимоотношения между альбумином и ДЭА-С не ясны. Тем не менее полученные нами данные позволяют предположить, что неблагоприятный прогностический эффект гипоальбуминемии у больных на программном гемодиализе в определенной степени может быть связан с низким уровнем ДЭА-С в сыворотке крови. Возможно, это реализуется через нарушения иммунитета со склонностью к инфекционным осложнениям, кроме того, не исключается роль депрессии. Как известно, депрессия у больных на хроническом гемодиализе является предиктором летальности и высокой частоты госпитализаций [17]. Одна из хорошо известных причин депрессии – нарушение половой функции. Недавно нами показано, что мужчины с половой дисфункцией имеют низкий уровень ДЭА-С независимо от возраста и содержания тестостерона [1].

У больных на гемодиализе наблюдается увеличение провоспалительного цитокина ИЛ-6, что ассоциировано с выраженностью атеросклероза сонных артерий [13, 24]. В то же время увеличение ИЛ-6 предсказывает развитие гипоальбуминемии у больных на программном гемодиализе [5]. Интересно, что повышение ДЭА в сыворотке крови сопровождается уменьшением содержания ИЛ-6 [7], а прием препаратов дегидроэпиандростерона повышает уровень гормона в крови и одновременно снижает уровень ИЛ-6 в сыворотке крови [26]. Следует отметить, что, несмотря на многочисленные попытки применения препаратов ДЭА, пока нет убедительных данных, отвечающих требованиям доказательной медицины, о целесообразности коррекции уровня дегидроэпиандростерона в сыворотке крови [28].

Таким образом, основными детерминантами уровня ДЭА-С в сыворотке крови у больных на программном гемодиализе являются пол и возраст больных. Мужчины имеют более высокий уровень гормона в сыворотке крови. Как у мужчин, так и у женщин содержание ДЭА-С закономерно снижается с возрастом. Низкий уровень ДЭА-С в сыворотке крови у больных на программном гемодиализе независимо от пола и возраста ассоциирован с гипоальбуминемией. Причинно-следственные взаимоотношения между ДЭА-С и альбумином сыворотки нуждаются в уточнении. Тем не менее можно предположить, что негативный прогностический эффект гипоальбуминемии у диализных больных в определенной степени может реализовываться через низкое содержание дегидроэпиандростерона сульфата, со свойственными этому состоянию различными биологическими эффектами. Продолжение исследований роли надпочечниковых андрогенов представляется перспективным направлением, так как может открыть новое направление в коррекции воспаления, иммунных нарушений, депрессии у больных, получающих почечную заместительную терапию.

### Литература

1. Вакина Т.Н., Шутов А.М., Шалина С.В. и соавт. Дегидроэпиандростерон и половая функция у мужчин с хроническим простатитом. Урология 2003; 1: 49–52.
2. Alexandersen P, Haarbo J, Christiansen C. The relationship of natural androgens to coronary heart disease in males: a review. Atherosclerosis 1996; 125: 1–13.
3. Baulieu E.E. Dehydroepiandrosterone (DHEA): fountain of youth? J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 3141–3151.

4. *Beishuizen A, Thijs LG, Vermes I* et al. Decreased levels of dehydroepiandrosterone sulphate in severe critical illness: a sign of exhausted adrenal reserve? *Crit Care* 2002; 6: 434–438.
5. *Bologa RM, Levine DM, Parker TS* et al. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 107–114.
6. *Campion EW, deLabry LO, Glimm RJ*. The effect of age on serum albumin in healthy males: Report from the Normative Aging Study. *J Gerontol* 1998; 43: M18–M20.
7. *Catania RA, Angele MK, Ayala A* et al. Dehydroepiandrosterone restores immune function following trauma-haemorrhage by a direct effect on T lymphocytes. *Cytokine* 1999; 11: 443–450.
8. *Ferrari E, Casarotti D, Mussoni B* et al. Age-related changes of the adrenal secretory pattern: possible role in pathological brain aging. *Brain Res Rev* 2001; 37: 294–300.
9. *Freiss E, Schifflholz T, Steckler T, Steiger A*. Dehydroepiandrosterone – a new neurosteroid. *European Journal of Clinical Investigation* 2000; 30 (Suppl. 3): 46–50.
10. *Greenblatt DJ*. Reduced serum albumin concentration in the elderly; A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *J Am Geriatr Soc* 1979; 27: 20–22.
11. *High KP*. Infection as a cause of age-related morbidity and mortality. *Aging Res Rev* 2004; 3: 1–14.
12. *Iseki K, Tozawa M, Yoshi S* et al. Serum creatinine protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1956–1960.
13. *Kato A, Odamaki M, Takita T* et al. Association between interleukin-6 and carotid atherosclerosis in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003; 61: 1143–1152.
14. *Kaysen GA*. Serum albumin concentration in dialysis patients: Why does it remain resistant to therapy? *Kidney Int* 2003; 64 (Suppl. 87): S92–S98.
15. *Labrie F, Belanger A, Cusan L* et al. Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2396–2402.
16. *Longcope C*. Dehydroepiandrosterone metabolism. *J Endocrinol* 1996; 150: 125–127.
17. *Lopes AA, Bragg J, Young E* et al. Depression as a predictor of mortality and hospitalization among hemodialysis patients in the United States and Europe. *Kidney Int* 2002; 62: 199–207.
18. *Lourie EG, Lew NL*. Death risk in hemodialysis patients: The predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 458–482.
19. *Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, Vogelman JH*. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 551–555.
20. *Orentreich N, Brind JL, Vogelman JN* et al. Long-term longitudinal measurements of plasma dehydroepiandrosterone sulfate in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1002–1004.
21. *Ridker PM, Buring JE, Shm J* et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98: 731–733.
22. *Rosenfeld RS, Hellman L, Gallagher TF*. Metabolism and interconversion of dehydroisoandrosteron and dehydroisoandrosteron sulfate. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 35: 187–193.
23. *Steinman TI*. Serum albumin: Its significance in patients with ESRD. *Seminars in Dialysis* 2000; 13: 404–408.
24. *Stenwinkel P, Heimbürger O, Jogestrand T*. Elevated interleukin-6 predicts progressive carotid artery atherosclerosis in dialysis patients: Association with Chlamidia pneumoniae seropositivity. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 274–282.
25. *Stenwinkel P, Heimbürger O, Lindholm B* et al. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 953–960.
26. *Straub RH, Konecna L, Hrach S* et al. Serum dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate are negatively correlated with serum interleukin-6, and DHEA inhibits IL-6 secretion from mononuclear cells in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2012–2017.
27. *Sulcova J, Hill M, Hampl R, Starka L*. Age and sex related differences in serum levels of unconjugated dehydroepiandrosterone and its sulphate in normal subjects. *J Endocrinol* 1997; 154: 57–62.
28. *Tchernof A, Labrie F*. Dehydroepiandrosterone, obesity and cardiovascular disease risk: a review of human studies. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 1–14.
29. *Tok EC, Ertunc D, Oz U* et al. The effect of circulating androgens on bone mineral density in postmenopausal women. *Maturitas* 2004; 48: 235–242.
30. *Wolkowitz OM, Reus VI, Roberts E* et al. Dehydroepiandrosterone treatment in depression. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 311–318.
31. *Wong CS, Hingorani S, Gillen DL* et al. Hypoalbuminemia and risk of death in pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2002; 61: 630–637.
32. *Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA*. C-reactive protein predicts all cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 469–476.
33. *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-6sR) and transforming growth factor beta 1 (TGF-β1) levels in normal healthy blood donors. *Clin Exp Immunol* 1999; 117: 476–481.
34. *Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A* et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648–658.