

Intrakrynologia a dehydroepiandrosteron – nowe spojrzenie na terapeutyczne zastosowanie androgenów w terapii substytucyjnej u kobiet w okresie menopauzy

Intracrinology and dehydroepiandrosterone – a new perspective for the use of androgens in hormone replacement therapy in postmenopausal women

Perzyło Katarzyna¹, Kulik-Rechberger Beata², Gałczyński Krzysztof¹, Rechberger Tomasz¹

¹ Katedra i Klinika Ginekologii UM w Lublinie, Polska

² Zakład Propedeutyki Pediatrii UM w Lublinie, Polska

Streszczenie

U kobiet w czasie menopauzy dochodzi nie tylko do spadku poziomu estrogenów produkowanych w jajnikach, ale także do spadku poziomu androgenów wytwarzanych w nadnerczach.

Obniżona sekrecja DHEA i DHEA-S przez nadnercza prowadzi do zmniejszenia konwersji tych hormonów do androgenów i estrogenów w tkankach obwodowych. Intrakrynologia to nowy dział endokrynologii badający syntezę i działanie androgenów i estrogenów w komórkach tkanek docelowych, bez wydzielania aktywnych steroidów do przestrzeni pozakomórkowej lub krążenia systemowego.

Suplementacja przezskórna DHEA u kobiet po menopauzie wywiera pozytywny wpływ na kościotworzenie, obniża zasoby tkanki tłuszczowej, zmniejsza oporność na insulinę oraz skutecznie leczy atrofię pochwy, bez działań ubocznych w postaci rozrostu endometrium. Badaniach eksperymentalne dowodzą, że DHEA hamuje również powstawanie raka gruczołu sutkowego, co dodatkowo przemawia za rozważeniem jego stosowania w hormonalnej terapii zastępczej u kobiet.

Słowa kluczowe: **intrakrynologia / dehydroepiandrosteron / menopauza /**

Adres do korespondencji:

Tomasz Rechberger
II Katedra i Klinika Ginekologii UM w Lublinie
Polska, 20-054, Lublin ul. Jaczewskiego 8
tel.: +48 81 72 44 268, fax: +48 81 72 44 849
e-mail: rechbergt@yahoo.com

Otrzymano: 15.05.2011
Zaakceptowano do druku: 16.08.2011

Summary

During menopausal transition not only ovarian production of estrogens but also marked decrease of adrenal androgen production are observed.

Decreased secretion of adrenal DHEA and DHEA-S result in reduction of peripheral conversion of these steroids into active estrogens and androgens. Intracrinology describes the biosynthesis of active steroids in peripheral target tissues in which the action of these steroids takes place, without release into the extracellular space or general circulation.

DHEA administration to postmenopausal women significantly increases bone mineral density, decreases insulin resistance and amount of fat tissue and exerts an estrogenic effect on vaginal cytology in the absence of endometrial stimulation. Moreover, animal experiments proved that DHEA suppresses the growth of breast cancer, which is yet another reason to consider this steroid as a part of hormone replacement therapy in women.

Key words: **intracrinology / dehydroepiandrosteron / menopause /**

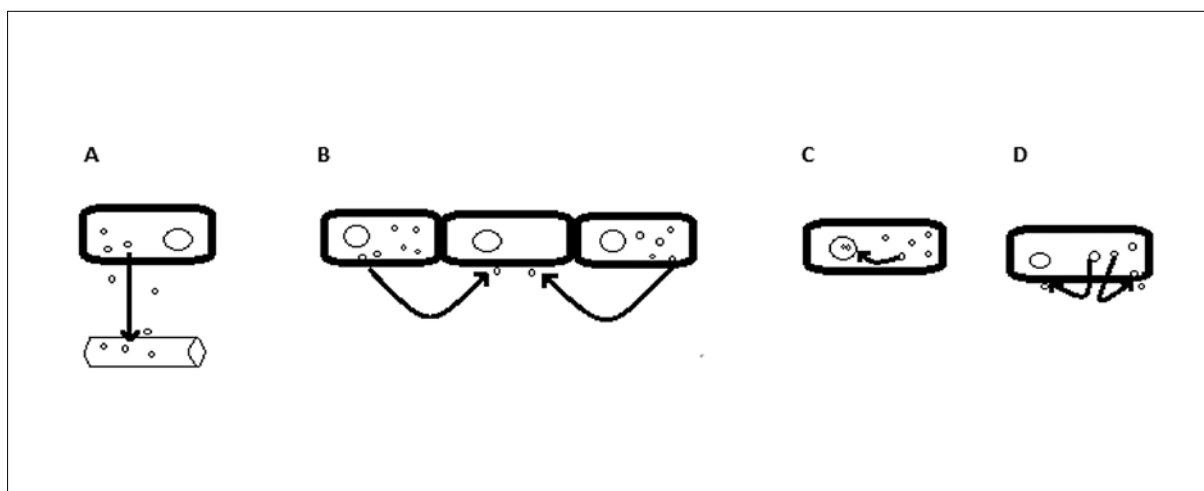
Intrakrynologia to dział endokrynologii badający syntezę i działanie aktywnych hormonów steroidowych w komórkach tkanek docelowych, bez ich wydzielania do przestrzeni pozakomórkowej i krążenia [1, 2]. (Rycina 1).

Dehydroepiandrosteron (DHEA) i siarczan dehydroepiandrosteronu (DHEA-S) są hormonami steroidowymi wytwarzanymi przez nadnercza. Fizjologicznie, ich produkcja wyraźnie wzrasta u dzieci pomiędzy 6-8 rokiem życia, co określane jest jako adrenarche [3]. Hormony te w tkankach docelowych dziecka konwertowane są do steroidów o większej aktywności. Miejscem konwersji jest między innymi skóra. Pojawia się owłosienie łonowe, rozpoczyna się działanie gruczołów potowych apokrynowych oraz zwiększa się wydzielanie gruczołów łojowych [4]. W tym czasie obserwowane jest też nieznaczne przyspieszenie wzrastania i dojrzewania kostnego [5].

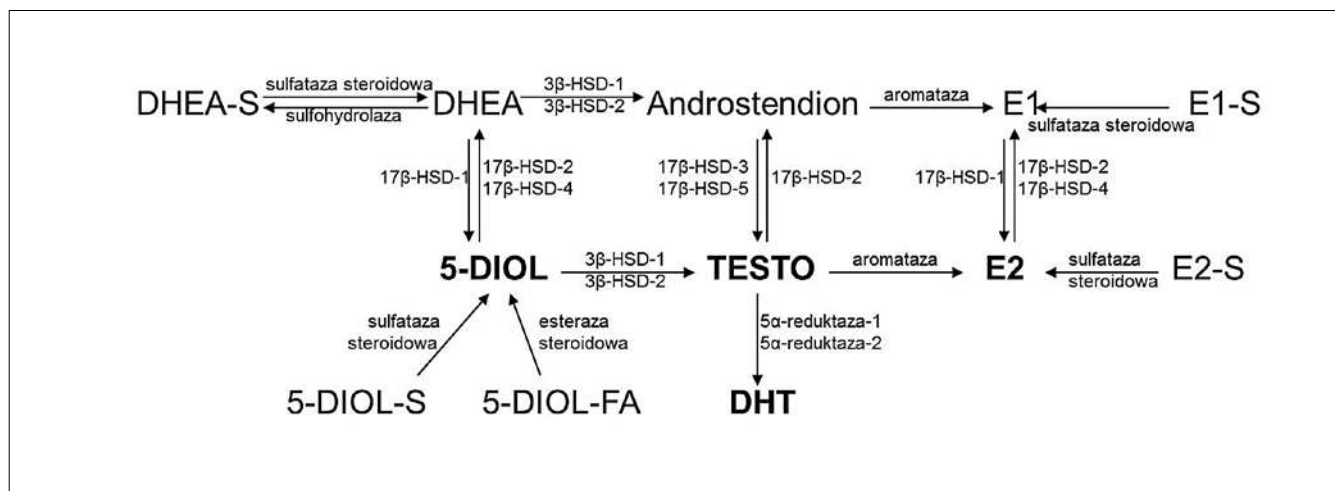
Wykazano, że stężenia DHEA i DHEA-S zależą od stanu odżywienia. Dzieci otyłe mają wyższe stężenie DHEA-S i wcześniej osiągają adrenarche niż dzieci szczupłe [6]. Niektóre badania sugerują, że androgeny nadnerczowe bezpośrednio lub po obwodowej konwersji do estrogenów modulują aktywność podwzgórze wpływając na gonadarche [7].

Stężenia DHEA i DHEA-S wzrastają stopniowo do trzeciej dekady życia. Szczyt wydzielania tych hormonów przypada na wiek między 20 a 30 rokiem życia. Od tego czasu poziomy DHEA i DHEA-S we krwi stopniowo obniżają się osiągając 20% swojej maksymalnej wartości w 70 roku życia, aż do spadku do 5% w wieku 85-90 lat [8]. W obwodowych tkankach docelowych, takich jak gruczoł sutkowy u kobiet czy gruczoł krokowy u mężczyzn, DHEA i DHEA-S ulegają transformacji do androgenów i estrogenów. Transformacja ta zależy od poziomu ekspresji enzymów odpowiedzialnych za steroidogenezę. U zwierząt (myszy, szczury, świnki morskie) wytwarzanie steroidowych hormonów płciowych odbywa się niemal wyłącznie w gonadach (wyjątkiem są małpy). Ten właśnie fakt spowodował, że intrakrynne działanie hormonów steroidowych u ludzi zostało odkryte stosunkowo niedawno, a znaczenie biologiczne tego zjawiska ciągle jest przedmiotem badań [9].

Do syntezy dihydrotestosteronu (DHT) i 17 β estradiolu (E₂) z DHEA konieczne są takie enzymy jak: 3 β dehydrogenaza steroidowa (3 β HSD), 17 β dehydrogenaza steroidowa (17 β HSD), 5 α -reduktaza i aromataza. (Rycina 2.)



Rycina 1. Schemat endokrynego (A), parakrynego (B), intrakrynego (C) i autokrynego (D) działania hormonalnego.



Rycina 2. Schemat biosyntezy hormonów steroidowych w tkankach obwodowych.

3βHSD występuje nie tylko w tzw. klasycznych tkankach wytwarzających hormony steroidowe takich jak łożysko, kora nadnerczy, jajniki czy jądra, ale także w skórze, tkance tłuszczowej, gruczole sutkowej, płucach, *endometrium*, gruczole krokowym, wątrobie, nerkach, najądrzach i mózgu (10). Katalizuje ona pierwszy etap transformacji DHEA do androstendionu (4-dionu), będącego prekursorem biosyntezy zarówno androgenów jak i estrogenów. Istnienie znacznej liczby genów z rodziny 3βHSD nadaje unikalną możliwość tkankowo- i/lub komórkowo-specyficznej ekspresji aktywności enzymatycznej. Rodzina 17βHSD jest odpowiedzialna zarówno za aktywację jak i unieczynnianie wszystkich aktywnych androgenów i estrogenów.

Do niedawna uważano, że są to enzymy, które katalizują reakcje w kierunku zależnym od stopnia utleniania kofaktorów reakcji enzymatycznej (NAD⁺, NADP⁺ lub NADH, NADPH). Badania eksperymentalne dowiodły jednoznacznie, że enzymy te katalizują reakcje jednokierunkowo. Typy 1, 3, 5 i 7 katalizują reakcje redukcji natomiast typy 2, 4, 6, 8 – reakcje utleniania (11). Miejsce ekspresji i działanie tkankowe wybranych typów 17βHSD przedstawiono w tabeli I.

Porównanie poziomu ekspresji i rozmieszczenia tkankowego 17βHSD typu 12 z typami 1 i 7 dowodzi, że enzym ten w największym stopniu odpowiada za produkcję estrogenów w jajnikach i tkankach estrogenowrażliwych, do których należy gruczoł sutkowy. Badania wskazują, że to właśnie typ 12 17βHSD ulega wybiórczej ekspresji w gruczole sutkowym i jajniku a nie typ 1 17βHSD, uważany jeszcze do niedawna za główny enzym odpowiedzialny za tworzenie E₂ w jajniku i tkankach obwodowych (12).

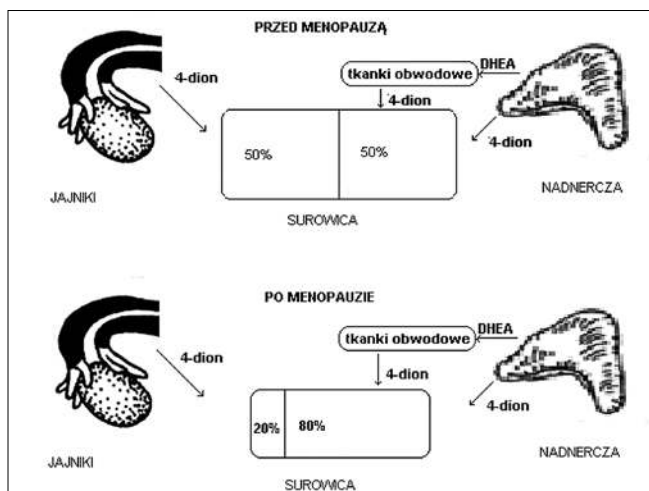
Szczególnie istotny jest fakt, że typ 12 17βHSD będący głównym enzymem odpowiedzialnym za produkcję estrogenów w jajnikach przed menopauzą, po menopauzie jest nieaktywny. W okresie klimakterium wszystkie estrogeny są wytwarzane w tkankach obwodowych, mających odpowiednie systemy enzymatyczne umożliwiające konwersję androgenów do estrogenów. W każdej tkance, komórkowo-specyficzne tworzenie estradiolu kontroluje specyficzny poziom ekspresji genów rodziny enzymów 17βHSD (12).

Po menopauzie, w tkance gruczołu sutkowego ekspresja typu 1 17βHSD oraz typu 2 17βHSD, odpowiedzialnego za obwodową inaktywację estrogenów zanika. Typ 2 17βHSD nie ulega również ekspresji w raku gruczołu sutkowego, chociaż ekspresja tego typu dominuje w gruczole krokowym [13, 14]. W jajnikach kobiet po menopauzie, DHEA przy udziale 3βHSD i typu 5 17βHSD przekształcany jest do 4-dionu i testosteronu [9]. Enzymem przekształcającym testosteron do DHT jest 5α-reduktaza. Typ 1 5α-reduktazy jest 10 razy mniej wrażliwy na działanie finasterydu (inhibitor 5α-reduktazy) niż typ 2. Ekspresja aromatazy, enzymu występującego między innymi w tkance tłuszczowej i gruczole sutkowym, przekształcającego testosteron w estradiol i androstendion w estron, po menopauzie nie zmienia się.

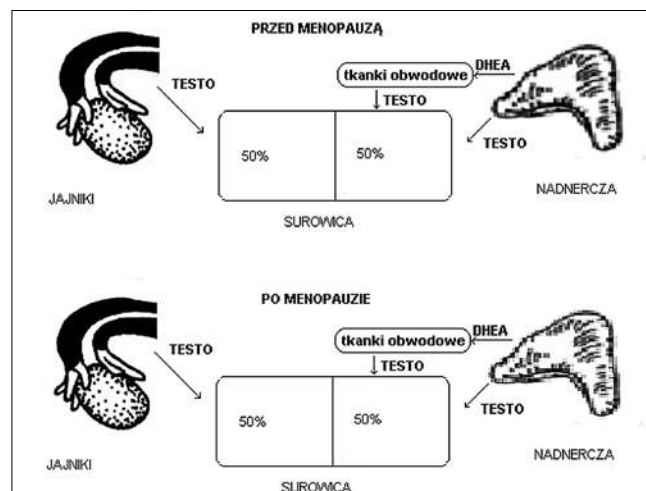
Jak wspomniano powyżej, pomiędzy 30. a 80. rokiem życia dochodzi do znacznego spadku poziomu krążącego DHEA, DHEA-S i 5-diolu. Za dobre wskaźniki całkowitej ilości androgenów u kobiet uważa się skoniugowane metabolity DHT w surowicy, takie jak: glukuronian androsteronu (ADT-G), 3adiol-G i 3βdiol-G, podczas gdy stężenie testosteronu uważane jest za wskaźnik bezpośredniego wytwarzania testosteronu przez jajniki i/lub nadnercza [10]. Najnowsze badania wykazały, że najlepszym wskaźnikiem aktywności androgennej u kobiet jest stężenie ADT-G, metabolitu który stanowi 93% całkowitej ilości glukuronowych pochodnych androgenów [15]. Pomiar skoniugowanych metabolitów DHT dowiodły, że kobiety wytwarzają ok. 70% całkowitej ilości androgenów produkowanych u mężczyzn. U kobiet, większość androgenów pochodzi z przemiany DHEA i DHEA-S do testosteronu i DHT w obwodowych tkankach intrakrynnych [10]. Badania wskazują, że poziom testosteronu i 4-dionu spada z wiekiem. Przed menopauzą, stężenie testosteronu i 4-dionu w surowicy w równym stopniu zależy od syntezy w jajnikach jak i nadnerczach. Po menopauzie udział jajników w produkcji 4-dionu maleje do 20%, a stężenie testosteronu w surowicy obniża się z 250 do 180μg/dl [16]. (Rycina 3).

Z kolei poziom testosteronu u kobiet po menopauzie i po ovariectomii obniża się o 50% – co jednoznacznie wskazuje, że również po menopauzie jajniki i nadnercza w równym stopniu wpływają na jego stężenie w surowicy [17]. (Rycina 4).

Perzyło K, et al.



Rycina 3. Wpływ jajników i nadnerczy na poziom 4-dionu (andostendionu) w surowicy u kobiet przed i po menopauzie [10].



Rycina 4. Wpływ jajników i nadnerczy na poziom testosteronu w surowicy u kobiet przed i po menopauzie [10].

W tym czasie, nadnercza produkują mniej 4-dionu oraz DHEA, ulegającego konwersji do 4-dionu w tkankach obwodowych. Androgeny, syntetyzowane lokalnie w tkankach obwodowych z DHEA pochodzenia nadnerczowego, ulegają dyfuzji do krążenia systemowego tylko w niewielkim stopniu.

Jedynie 10% testosteronu, produkowanego wewnątrzkomórkowo z DHEA, dyfunduje do krążenia, pozostałe 90% jest przekształcane do DHT, a następnie do ADT-G, 3 α diol-G i 3 β diol-G. Po menopauzie, jajniki najprawdopodobniej tylko w 10% wpływają na wewnątrzkomórkowy poziom testosteronu.

To stwierdzenie pośrednio oparte jest na obserwacji, że poziom testosteronu po kastracji u mężczyzn zmniejsza się dziesięciokrotnie, z 15,0 do 1,5nmol/L [10]. Dowiedziono bowiem, że stężenia testosteronu i metabolitów androgenów w surowicy kobiet po menopauzie w wieku 55-65 lat i mężczyzn po kastracji w wieku 69-80 lat są bardzo zbliżone i wynoszą odpowiednio 0,12 \pm 0,01ng/ml i 0,14 \pm 0,004ng/ml testosteronu oraz 14,89 \pm 1,56ng/ml i 17,04 \pm 0,68ng/ml metabolitów androgennych (ADT-G, 3 α -diol-3G, 3 α -diol-17G).

Zaskakujący jest także fakt, że stężenia E₁S w tych grupach są także zbliżone i wynoszą odpowiednio 178 \pm 20pg/ml i 222 \pm 11pg/ml. Wskazuje to, że kobiety i mężczyźni wytwarzają podobne ilości estrogenów pochodzenia nadnerczowego [18].

Implikacje kliniczne terapeutycznego zastosowania DHEA u kobiet

Zmniejszenie produkcji DHEA i DHEA-S przez nadnercza skutkuje dramatycznym spadkiem produkcji androgenów i estrogenów w tkankach obwodowych.

Jak już wspomniano powyżej, u kobiet w okresie menopauzy 100% obwodowej produkcji estrogenów pochodzi z konwersji androgenów [2]. Może to powodować występowanie zaburzeń i chorób, których patogeneza związana jest z ogólnie pojętym procesem starzenia się organizmu, takich jak oporność na insulinę, otyłość czy osteoporoza. Potencjalne terapeutyczne zastosowanie DHEA i DHEA-S u kobiet po menopauzie opiera się na założeniu, że w tym okresie życia, kobiety są niemal pozbawione estrogenów [19, 20].

Wynika to z utraty endokrynej funkcji jajników oraz stale obniżającego się poziomu androgenów, w związku z obniżoną sekrecją DHEA przez nadnercza. Potwierdza to jednoznacznie niemal 50-60% spadek ADT-G w surowicy kobiet menopauzalnych [21]. Badania kliniczne jednoznacznie dowodzą, że 12. miesięczna przeszklona suplementacja DHEA u 60- i 70-letnich kobiet poprawiała znacznie gęstość mineralną kości udowej (z 0,744 do 0,759g/cm²). Podczas terapii wzrastało również stężenie osteokalcyny w surowicy (z 1,16 do 2,44 μ g/L), będącej markerem kościotworzenia [21]. Wykazano także szczególnie korzystny wpływ DHEA na atroficzną błonę śluzową pochwy, bez wzrostu *endometrium* i związanego z tym zwiększonego ryzyka raka *endometrium* [21]. (Tabela II).

Dehydroepiandrosteron może mieć również zastosowanie w dermatologii kosmetycznej. Wykazano, że działając na gruczoły łojowe zwiększa on produkcję łoju u kobiet po menopauzie, a więc zapobiega wysuszeniu skóry. Efekt ten wynika z obecności w tych komórkach enzymów steroidogenezy niezbędnych do katalizowania reakcji transformacji DHEA do DHT, który jest głównym stymulatorem aktywności gruczołów łojowych [22]. Dodatkowo, DHEA oprócz poprawy nawilżenia skóry ma zdolności obniżenia stopnia jej pigmentacji [23].

Kolejnym pozytywnym skutkiem terapii DHEA jest podniesienie poziomu satysfakcji seksualnej pacjentek, co zapewne spowodowane jest wzrostem stężenia testosteronu w surowicy krwi (w zakresie dolnej granicy normy u kobiet miesiączkujących). Terapia ta skutkuje również podniesieniem libido u pacjentek po 70-tym roku życia [24].

Badania wykazały, że 12. miesięczne leczenie DHEA wywiera istotny wpływ na ilość tkanki tłuszczowej w organizmie. Komputerowy pomiar tkanki tłuszczowej i mięśniowej w połowie uda przed i po terapii DHEA wykazał 3-8% spadek ilości tkanki tłuszczowej uda i 3-5% wzrost ilości tkanki mięśniowej. Zmiany ilości tkanki tłuszczowej i mięśniowej u pacjentek stosujących DHEA są najprawdopodobniej związane z 12% spadkiem stężenia glukozy w krwi pobranej na czczo i 17% spadkiem poziomu insuliny [25].

Tabela I. Miejsce ekspresji i działanie tkankowe wybranych typów 17βHSD.

Typy 17βHSD	Miejsca ekspresji enzymu	Działanie tkankowe enzymu
Typ 1	Łożysko, gruczoł sutkowy, jajniki, macica pochwa, śródbłonek naczyń	Katalizuje przekształcenie estronu (E ₁) do 17βestradiolu (E ₂)
Typ 2 (mniej specyficzny niż typ 1)	Jajniki, gruczoł sutkowy, pochwa	Katalizuje konwersję E ₂ do E ₁ , testosteronu do 4-dionu, androst-5-en-3β,17β-diolu do DHEA [29].
Typ 3	Występuje głównie w jądrach, ale także w jajniku i gruczole sutkowym	Katalizuje produkcję testosteronu z 4-dionu i tylko 5% E ₁ do E ₂ . Odpowiada za wytwarzanie ok. 50% całkowitej ilości androgenów u mężczyzn. Mutacje tego enzymu są przyczyną męskiego hermafrodytyzmu [30].
Typ 4	Wszystkie ludzkie tkanki włączając wątrobę, serce, gruczoł krokowy, jądra, płuca, mięśnie szkieletowe, nerki, trzustkę, grasicę, jajniki, jelita, łożysko oraz wiele nowotworowych linii komórkowych gruczołu piersiowego	Przekształca E ₂ do E ₁ oraz 5-diol do DHEA. Odgrywa rolę w inaktywacji estrogenów w tkankach obwodowych [21].
Typ 5	Macica, jajnik, gruczoł sutkowy	Zarówno u mężczyzn jak i u kobiet katalizuje syntezę testosteronu z 4-dionu w obwodowych tkankach docelowych [31].
Typ 6	Prostata szczurza – ludzkiego odpowiednika nie sklonowano	Katalizuje wybiórczo reakcję oksydacji 3β-diolu do androsteronu. Aktywność tego enzymu w zakresie przemiany DHT do androstendionu oraz testosteronu do 4-dionu jest ok. 50- do 100-krotnie niższa [21]
Typ 7	Jajniki, gruczoł sutkowy, łożysko, jądra, gruczoł krokowy, wątroba [9].	Katalizuje transformację E ₁ do E ₂ .
Typ 8	Jajniki, jądra, nerki, wątroba	Odpowiada za konwersję E ₂ do E ₁ i w mniejszym stopniu za przekształcenie testosteronu do 4-dionu [32].
Typ 12 izoforma typu 3	Macica, jajnik, gruczoł sutkowy, śródbłonek naczyń	Katalizuje głównie transformację E ₁ do E ₂ (37%). Aktywność tego podtypu dehydrogenazy, dotycząca konwersji 4-dionu do testosteronu jest bardzo niska.

Tabela II. Atrofia nabłonka pochwy – randomizowane badania z użyciem dehydroepiandrosteronu.

Autorzy	Rodzaj badania	Czas trwania leczenia (tyg.)	Postać leku	Liczba obserwacji	Wyniki
Labrie i wsp. [33].	RCT	1 tydzień	Krem dopochwowy 0,0%, 0,5%, 1,0%, 1,8%	40	Istotna statystycznie poprawa indeksu dojrzenia komórek pochwy
Labrie i wsp. [34].	RCT wielo-ośrodkowe	12 tygodni	Krem dopochwowy 0,0%, 0,25%, 0,5%, 1,0%	216	Istotna statystycznie poprawa indeksu dojrzenia komórek pochwy
Labrie i wsp. [35].	RCT wielo-ośrodkowe	12 tygodni	Krem dopochwowy 0,0%, 0,25%, 0,5%, 1,0%	216	Istotna statystycznie poprawa funkcji seksualnych
Labrie i wsp. [36].	RCT wielo-ośrodkowe	12 tygodni	Krem dopochwowy 0,0%, 0,25%, 0,5%, 1,0%	104	Zmniejszenie nasilenia dyspareunii, obniżenie pH pochwy i wzrost % komórek powierzchniowych nabłonka pochwy

W tkance estrogenozależnego raka gruczołu sutkowego u kobiet po menopauzie występuje podniesiony poziom E₂. Wyjaśnia to pozytywną odpowiedź kliniczną dużej części pacjentek na farmakologiczną blokadę obwodowego tworzenia estrogenów, w następstwie podania inhibitorów aromatazy lub blokowania ich działania po zastosowaniu agonisty receptora estrogenowego - tamoxifenu [26]. U większości pacjentek z rakiem piersi stwierdza się niskie poziomy DHEA i DHEA-S.

W badaniach eksperymentalnych na szczurach wykazano, że DHEA zapobiega rozwojowi i hamuje wzrost w guzach sutka, indukowanych dimetylobenzylu antracenenem (DMBA) [27]. Wzrost guza w grupie zwierząt leczonych najwyższymi dawkami DHEA (dającymi poziomy DHEA w surowicy rzędu 27,2±2,2 nmol/L) był podobny do obserwowanego u zwierząt po ovariectomii, wskazując na całkowitą blokadę aktywności estrogenów przez DHEA.

Perzyło K, et al.

Może to być częściowo wytłumaczone przez androgenne działanie steroidów syntetyzowanych przez enzymy obecne w obwodowych tkankach docelowych (działanie intrakryne) (10). Ponadto wykazano, że u zwierząt DHEA ma działanie anty-onkogenne oraz wywiera immunomodulacyjny efekt (*in vivo* i *in vitro*) w chorobach wywołanych przez grzyby i wirusy, w tym HIV [28].

Wnioski

1. Ekspresja tkankowa enzymów odpowiedzialnych za produkcję hormonów steroidowych z androgenów nadnerczowych różni się u kobiet w okresie przed i pomenopauzalnym.
2. Głównym enzymem biorącym udział w syntezie E_2 w jajniku i tkankach obwodowych u kobiet jest typ 12 17 β HSD a nie typ 1 17 β HSD, uważany jeszcze do niedawna za główny enzym odpowiedzialny za ten proces.
3. Typ 12 17 β HSD, będący głównym enzymem odpowiedzialnym za produkcję estrogenów w jajnikach kobiet przed menopauzą, po menopauzie jest nieaktywny.
4. Współczesne badania dowodzą, że suplementacja DHEA wywiera pozytywny wpływ na stan zdrowia kobiet po menopauzie z problemami zdrowotnymi i pozbawiona jest działań ubocznych związanych ze stosowaniem klasycznej hormonalnej terapii zastępczej, takich jak rozrost i rak *endometrium* czy rak gruczołu piersiowego.
5. DHEA jest szczególnie efektywny w leczeniu zmian atroficznych nabłonka pochwy u kobiet w okresie menopauzy.

Piśmiennictwo

1. Labrie C, Belanger A, Labrie F. Androgenic activity of dehydroepiandrosterone and androstenedione in the rat ventral prostate. *Endocrinology*. 1988, 123, 1412-1417.
2. Labrie F. Intracrinology. *Mol Cell Endocrinol*. 1991, 78, 113-118.
3. Ibáñez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche--normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev*. 2000, 21, 671-96.
4. Speroff L, Fritz M. Abnormal puberty and growth problems. In: Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Ed. Speroff L, Fritz M. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, 261-399.
5. Remer T, Manz F, Hartmann MF, [et al.]. Prepubertal healthy children's urinary androstenediol predicts diaphyseal bone strength in late puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009, 94, 575-578.
6. Remer T, Manz F. Role of nutritional status in the regulation of adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999, 84, 3936-3944.
7. Idkowiak J, Lavery G, Dhir V, [et al.]. Premature adrenarche: novel lessons from early onset androgen excess. *Eur J Endocrinol*. 2011, 165, 189-207.
8. Migeon C, Keller A, Lawrence B, Shepart T II. Dehydroepiandrosterone and androsterone levels in human placenta. Effect of age and sex: day-to-day and diurnal variations. *J Clin Endocrinol Metab*. 1957, 17, 1051-1062.
9. Labrie F, Luu-The V, Labrie C, [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, 152-182.
10. Labrie F, Simard J, Luu-The V, [et al.]. Structure and tissue-specific expression of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/5-ene-4-ene isomerase genes in human and rat classical and peripheral steroidogenic tissues. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1992, 41, 421-435.
11. Luu-The V, Zhang Y, Poirier D, Labrie F. Characteristics of human types 1, 2 and 3 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activities: oxidation/reduction and inhibition. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1995, 55, 581-587.
12. Luu-The V, Tremblay P, Labrie F. Characterization of type 12 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase, an isoform of type 3 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase responsible for estradiol formation in women. *Mol Endocrinol*. 2006, 20, 437-443.
13. Li Z, Luu-The V, Poisson-Pare D, [et al.]. Expression of enzymes involved in synthesis and metabolism of estradiol in human breast as studied by immunocytochemistry and in situ hybridization. *Histol Histopathol*. 2009, 24, 273-282.
14. Luu-The V, Belanger A, Labrie F. Androgen biosynthetic pathways in the human prostate. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008, 22, 207-221.
15. Labrie F, Belanger A, Belanger P, [et al.]. Androgen glucuronides, instead of testosterone, as the new markers of androgenic activity in women. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2006, 99, 182-188.
16. Adashi E. The climacteric ovary: a viable endocrine organ. *Semin Reprod Endocrinol*. 1991, 9, 200-205.
17. Maroulis G, Abraham G. Ovarian and adrenal contributions to peripheral steroid levels in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*. 1976, 48, 150-154.
18. Labrie F, Cusan L, Gomez J, [et al.]. Comparable amounts of sex steroids are made outside the gonads in men and women: strong lesson for hormone therapy of prostate and breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2009, 13, 52-56.
19. Schriock E, Buffington C, Hubert G, [et al.]. Divergent correlations of circulating dehydroepiandrosterone sulfate and testosterone with insulin levels and insulin receptor binding. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988, 66, 1329-1331.
20. Nestler J, Barlaschini C, Clore J, Blackard W. Dehydroepiandrosterone reduces serum low density lipoprotein levels and body fat but does not alter insulin sensitivity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988, 66, 57-61.
21. Labrie F, Luu-The V, Labrie C, Simard J. DHEA and its transformation into androgens and estrogens in peripheral target tissues: intracrinology. *Front Neuroendocrinol*. 2001, 22, 185-212.
22. Labrie F, Diamond P, Cusan L, [et al.]. Effect of 12-month DHEA replacement therapy on bone, vagina, and endometrium in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997, 82, 3498-505.
23. Baulieu E, Thomas G, Legrain S, [et al.]. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEA Age Study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000, 97, 4279-284.
24. Arlt W, Callies F, Van Vlijmen J, [et al.]. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med*. 1999, 341, 1013-1020.
25. Diamond P, Cusan L, Gomez J, [et al.]. Metabolic effects of 12-month percutaneous DHEA replacement therapy in postmenopausal woman. *J Endocrinol*. 1996, 150, 43-50.
26. Labrie F. Drug insight: Breast cancer prevention and tissue-targeted hormone replacement therapy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007, 3, 584-593.
27. Li S, Yan X, Belanger A, Labrie F. Prevention by DHEA of the development of mammary carcinoma induced by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA) in the rat. *Breast Cancer Res Treat*. 1994, 29, 203-217.
28. Labrie F, Luu-The V, Belanger A, [et al.]. Is dehydroepiandrosterone a hormone? *J Endocrinol*. 2005, 187, 169-196.
29. Luu-The V, Labrie C, Zhao H, [et al.]. Characterization of cDNAs for human estradiol 17 β -hydrogenase and assignment of the gene to chromosome 17: Evidence of two mRNA species with distinct 5' termini in human placenta. *Mol Endocrinol*. 1989, 3, 1301-1309.
30. Geissler W, Davis D, Wu L, [et al.]. Male pseudohermaphroditism caused by mutations of testicular 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase 3. *Nat Genet*. 1994, 7, 34-39.
31. Dufort I, Rheault P, Huang X, [et al.]. Characteristics of a highly labile human type 5 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *Endocrinology*. 1999, 140, 568-574.
32. Luu-The V. Analysis and characteristics of multiple types of human 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2001, 76, 143-151.
33. Labrie F, Cusan L, Gomez J, [et al.]. Effect of intravaginal DHEA on serum DHEA and eleven of its metabolites in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008, 111, 178-194.
34. Labrie F, Archer D, Bouchard C, [et al.]. Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a physiological and a highly efficient treatment of vaginal atrophy. *Menopause*. 2009, 16, 907-922.
35. Labrie F, Archer D, Bouchard C, [et al.]. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Menopause*. 2009, 16, 923-931.
36. Labrie F, Archer D, Bouchard C, [et al.]. Intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone), a highly efficient treatment of dyspareunia. *Climacteric*. 2011, 14, 282-288.