

# インスリン非依存型糖尿病患者における 副腎アンドロゲンとテストステロン

奈良県立医科大学第1内科学教室

金内雅夫, 川野貴弘, 中嶋美鐘  
辻本伸宏, 土肥和紘

## ADRENAL ANDROGENS AND TESTOSTERONE IN PATIENTS WITH NON-INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

MASAO KANAUCHI, TAKAHIRO KAWANO, MIKANE NAKAJIMA  
NOBUHIRO TSUJIMOTO and KAZUHIRO DOHI

*First Department of Internal Medicine, Nara Medical University*

Received August 26, 1998

**Abstract:** Adrenal androgens have recently received much attention regarding their anti-diabetic effects. We investigated the serum levels of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) and testosterone in 68 men with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) and in 31 non-diabetic men. Compared with non-diabetic men, men with NIDDM had significantly lower levels of DHEA-S and testosterone. Serum levels of DHEA-S showed a significant negative correlation with age and were also inversely related to the severity of diabetic nephropathy. However, no correlations were observed between serum levels of DHEAs and fasting plasma glucose, HbA<sub>1c</sub>, serum total cholesterol concentration or serum triglyceride concentration. Our results suggest that diabetes and aging have detrimental effects on adrenal androgens, and that lower levels of adrenal androgens are also associated with the severity of diabetic nephropathy, but not with glycemic control or dyslipidemia. (奈医誌. J. Nara Med. Ass. 49, 384~390, 1998)

**Key words:** adrenal androgens, dehydroepiandrosterone sulfate, diabetes mellitus, testosterone

### はじめに

副腎由来のアンドロゲンであるデヒドロエピアンドロステロン(DHEA)は, テストステロン(T)をはじめとする性ホルモンの前駆体であると同時に, それ自体も種々の生理作用を有していることが明らかになってきた<sup>1)</sup>. その多彩な生理作用には, 抗動脈硬化作用<sup>2)</sup>, 抗肥満作用<sup>3)</sup>, 抗糖尿病作用<sup>4)</sup>などが知られている. また最近では, Tと, 冠動脈疾患, 肥満およびインスリン抵抗性との関連についても注目されはじめた<sup>5)</sup>. つまり, DHEAとTの低下は, 肥満や糖尿病などの生活習慣病の促進に直

結することが推測されている. DHEAとTの産生量が加齢とともに減少することはすでに知られるところであるが<sup>6-9)</sup>, 糖尿病患者でのDHEAおよびTの動態については, いまだ論争の最中であって結論がでていないうえに<sup>10-17)</sup>, 細小血管症との関連を検討した成績もみあたらない. そこで今回著者は, 糖尿病患者での副腎アンドロゲンとテストステロンの血中濃度を測定し, 加齢, 代謝因子, および細小血管症との関係について検討した.

### 対象と方法

#### 1. 対象

- phy in vitro. *Circulation*. **89** : 2204-2211, 1994.
- 15) **Lintz, W., Schaper, J., Wrener, G. and Albus, U.** : Ramipril prevents left ventricular hypertrophy with myocardial fibrosis without blood pressure reduction : a one-year study in rats. *Br. J. Pharmacol.* **107** : 970-975, 1992.
  - 16) **Makino, N., Matsui, H., Matsumoto, K., Hata, T. and Yanaga, T.** : Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor on regression in cardiac hypertrophy. *Molecular. Cell. Biochem.* **119** : 23-28, 1993.
  - 17) **Mizuno, K., Tani, M., Hashimoto, S., Nimura, S., Sanada, H., Watanabe, H., Ohtsuki, M. and Fukuchi, S.** : Effect of Losartan, a nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, on cardiac hypertrophy and the tissue angiotensin II content in spontaneously hypertensive rats. *Life. Science.* **51** : 367-374, 1992.
  - 18) **Kagoshima, T., Masuda, J., Sutani, T., Sakaguchi, Y., Tsuchihashi, M., Tsuruta, S., Iwano, M., Dohi, K., Nakarura, Y., Konishi, N. and Hiasa, Y.** : Angiotensin II receptor antagonist, TCV-116, prevests myocardial hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Blood. Pressure.* **3** : 89-93, 1994.
  - 19) **Benjamin, I. J., Jalil, J. E., Tan, L. B., Cho, K., Weber, K. T. and Clark, W. A.** : Isoproterenol induced myocardial fibrosis in relation to myocyte necrosis. *Circ. Res.* **65** : 657-669, 1989.
  - 20) **Stanton, H. C., Brenner, G. and Mayfield, E. D.** : Studies on isoproterenol-induced cardiomegaly in rats. *Am. Heart. J.* **77** : 72-80, 1969.
  - 21) **Tsuruta, S., Sutani, T., Masuda, J., Sakaguchi, Y., Tsuchihashi, M., Hasimoto, T., Nakarura, Y. and Dohi, K.** : Mechanism of cardiac involvement in the WPN/Kob rat. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **29** : 247-253, 1997.
  - 22) **Takemori, E., Hasegawa, Y., Katahira, J., Nakao, K. and Ikutani, T.** : Effect of benazepril hydrochloride on cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Drug. Res.* **41** : 612-615, 1991.
  - 23) **Van, A. E., Burch, R. M., Knickelben, R. G., Hungerford, E. J., Webb, J. G. and Poe, S. L.** : Isolation of sealed vesicles highly enriched with sarcolemma markers from canine ventricle. *Biochem. Biophys.* **602** : 131-143, 1980.
  - 24) **Lowry, O. H., Rosenbrough, N. J., Farr, A. L. and Randall, R. J.** : Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* **193** : 265-275, 1951.
  - 25) **Williams, L. T., Synderman, R. and Lefkowitz, R. J.** : Identification of  $\beta$ -adrenergic blockers in human lymphocytes by  $(-)^3\text{H}$ -alprenolol binding. *J. Clin. Invest.* **57** : 149-155, 1976.
  - 26) **Scathard, G.** : The attractions of proteins for small molecules and ions. *Ann. NY. Acad. Sci.* **251** : 660-672, 1949.
  - 27) **Kissinger, P. T.** : Amperometric and coulometric detectors for high performance, liquid chromatography. *Ann. Chem.* **49** : 447-456, 1977.
  - 28) **Kissinger, P. T., Bruntlett, C. S. and Shoup, R. E.** : Neurochemical applications of liquid chromatography with electromechanical detection. *Life. Science.* **28** : 455-465, 1981.
  - 29) **Kuo, Y. J. and Keeton, T. K. E.** : Captopril increases norepinephrine spillover rate in conscious spontaneously hypertensive rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **258** : 223-231, 1991.
  - 30) **Townend, J., Virk, S. J. S., Qiang, F. X., Lawson, N., Bain, R. J. and Davies, M. K.** : Lymphocyte adrenoceptor upregulation and improved cardiac response to adrenergic stimulation following converting enzyme inhibition in congestive heart failure. *Eur. Heart. J.* **14** : 243-250, 1993.
  - 31) **Gilbert, E. M., Sandoval, A., Larrabee, P., Renlund, D. G., Oconnell, J. B. and Bristow, M. R.** : Effect of lisinopril on cardiac adrenergic drive and myocardial  $\beta$ -receptor density in heart failure. *Circulation.* **78** : (suppl II)II-576, 1988.
  - 32) **Bristow, M. R., Ginsburg, R. and Minobe, W.** : Decreasing catecholamine sensitivity and  $\beta$ -adrenergic receptor density in failing human hearts. *N. Engl. J. Med.* **307** : 205-211, 1982.

対象は、男性のインスリン非依存型糖尿病(NIDDM)患者 68 例であり、年齢が 35~78(平均 60.8 歳)であった。対照群として、当科外来通院中の非糖尿病男性 31 例(平均 58.3 歳)を選んだ。両群の年齢、肥満度、腎機能、血清脂質濃度、高血圧と冠動脈疾患の合併率、および喫煙率には、差がなかった(Table 1)。なお、対象群・糖尿病群ともに副腎・性腺の悪性腫瘍、高度の肥満または高度の痩せ、クッシング病、クッシング症候群およびアジソン病を示唆する臨床所見を有するもの、男性化症候あるいは女性化症候を呈するもの、および副腎皮質ステロイドを服用中のものは除外した。

2. 測定項目

DHEA の硫酸抱合型である DHEA サルフェート(DHEA-S)およびテストステロン(T)の血中濃度は RIA 法で測定した。代謝性因子として、空腹時血糖値、HbA<sub>1c</sub> 値、血清総コレステロール(TC)濃度、および血清トリグリセリド(TG)濃度を測定した。

3. 細小血管症の重症度

糖尿病性腎症：正常アルブミン尿(NA)、微量アルブミン尿(MA)、および顕性蛋白尿(OP)に分けた<sup>18)</sup>。

糖尿病性網膜症：網膜症なし(NR)、単純性網膜症

(SR)、および増殖性網膜症(PR)に分けた<sup>19)</sup>。

4. 推計学的処理

推計学的処理は、Student の対応のない t 検定、 $\chi^2$ 検定、および Pearson の相関係数に拠った。有意水準は、危険率が 5%未満とした。

Table 1. Clinical characteristics of subject

Variables	Controls	Diabetics	p-value
Number	31	68	
Age(yo)	58.3±11.2	60.8±8.8	ns
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.7±2.7	23.4±3.2	ns
Scr(mg/dl)	0.87±0.22	1.33±1.67	ns
FPG(mg/dl)	108±29	192±86	<0.001
HbA <sub>1c</sub> (%)	5.36±0.56	7.51±1.54	<0.001
TC(mg/dl)	205±39	197±43	ns
TG(mg/dl)	149±79	165±133	ns
Hypertension(%)	45.2	45.6	ns
CAD(%)	16.1	16.2	ns
Smoking habit(%)	61.3	70.5	ns

Date are means±SD.

BMI, body mass index ; Scr, serum creatinine ; FPG, fasting plasma glucose ; TC, total cholesterol ; TG, triglycerides ; CAD, coronary artery disease.

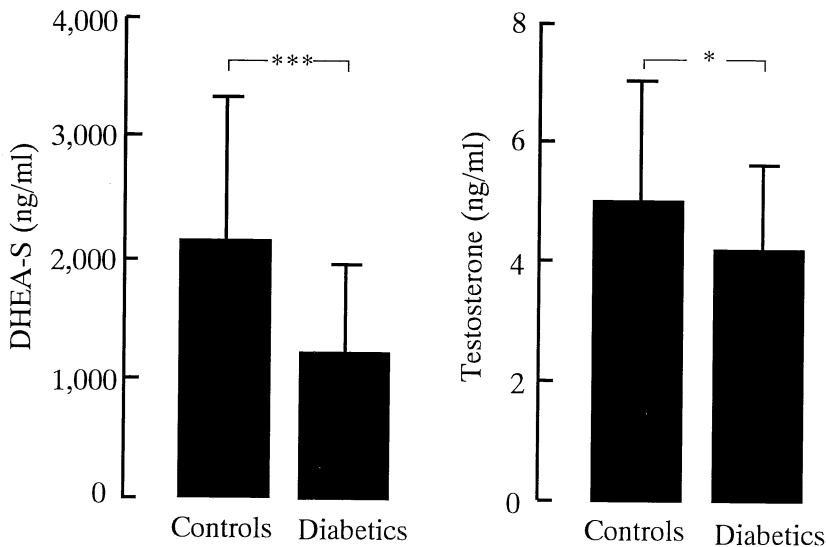


Fig. 1. Serum levels of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) and testosterone in controls and diabetics.

\*p<0.05

\*\*p<0.001

## 成 績

## 1. 対照群および糖尿病群での DHEA-S および T の血中濃度

血中 DHEA-S 濃度は、対照群が  $2,155 \pm 1,253$  ng/ml、糖尿病群が  $1,244 \pm 675$  ng/ml であり、対照群に比して糖尿病群で有意に低かった ( $p < 0.001$ )。同様に、血中 T 濃度も、対照群が  $5.01 \pm 1.46$  ng/ml、糖尿病群が  $4.13 \pm 1.59$  ng/ml であり、対照群に比して糖尿病群で有意に低かった ( $p < 0.05$ ) (Fig. 1)。

## 2. DHEA-S および T の血中濃度と加齢の関係

血中 DHEA-S 濃度は、対照群・糖尿病群ともに年齢と有意の負相関を示し、加齢とともに直線的に低下した。両群の直線回帰モデルは有意に懸隔しており ( $p < 0.001$ )、年齢に対応する血中 DHEA-S 濃度は対照群に比して糖尿病群で有意に低かった ( $p < 0.001$ ) (Fig. 2)。一方、血中 T 濃度は、加齢に伴う変化が明らかでなかった。

## 3. DHEA-S および T の血中濃度と代謝性因子の関係

DHEA-S および T の血中濃度は、空腹時血糖値、HbA<sub>1c</sub> 値、血清 TC 濃度、および血清 TG 濃度と有意の

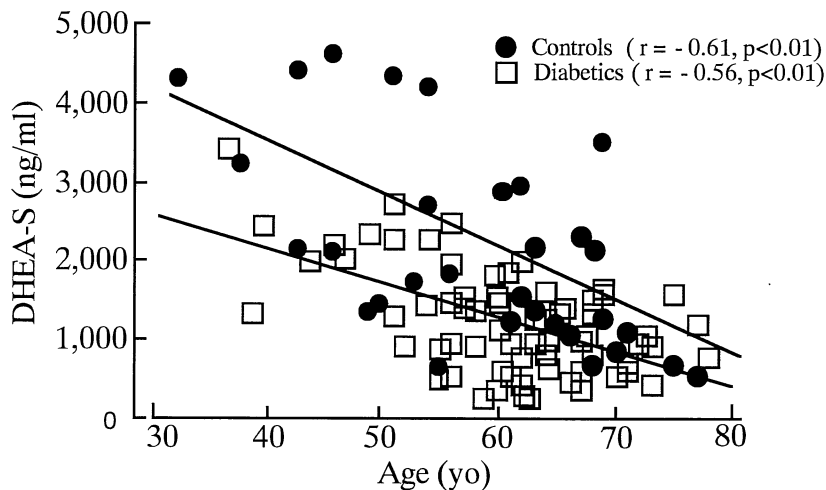


Fig. 2. Relationship between serum level of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) and aging.

Table 2. Correlations of metabolic factors and the serum concentrations of DHEA-S and testosterone

Metabolic factors	DHEA-S	Testosterone
FPG	-0.130	-0.175
HbA <sub>1c</sub>	-0.149	-0.233
TC	0.135	-0.062
TG	-0.055	-0.123

Date are r-values.

DHEA-S, dehydroepiandrosterone sulfate;

FPG, fasting plasma glucose;

TC, total cholesterol; TG, triglycerides.

Table 3. Microangiopathy and the serum concentrations of DHEA-S and testosterone

Grade of microangiopathy		DHEA-S (ng/ml)	Testosterone (ng/ml)
Nephropathy	NA	$1,496 \pm 647$	$3.98 \pm 1.21$
	MA	$1,073 \pm 566^a$	$4.13 \pm 1.69$
	OP	$1,083 \pm 731^a$	$4.33 \pm 1.94$
Retinopathy	NR	$1,302 \pm 687$	$3.93 \pm 1.19$
	SR	$1,113 \pm 579$	$4.76 \pm 1.81$
	PR	$879 \pm 533$	$4.68 \pm 2.20$

Data are means  $\pm$  SD. <sup>a</sup> $p < 0.05$  vs NA.

DHEA-S, dehydroepiandrosterone sulfate;

NA, normoalbuminuria; MA, microalbuminuria;

OP, overt proteinuria; NR, no retinopathy;

SR, simple retinopathy; PR, proliferative retinopathy.

相関を示さなかった(Table 2).

#### 4. DHEA-S およびTの血中濃度と細小血管症の関係

糖尿病性腎症：血中DHEA-S濃度は、NA群に比してMA群とOP群で有意に低かった。一方、血中T濃度は、NA群、MA群、およびOP群の3群間に差がなかった(Table 3).

糖尿病性網膜症：DHEA-SおよびTの血中濃度は、NR群、SR群、およびPR群の3群間に差がなかった(Table 3).

## 考 察

### 1. DHEA(DHEA-S)およびテストステロンの体内動態

DHEAは、コレステロールからプレグネノロンを前駆体として産生される<sup>9,20</sup>。血中に存在するDHEAは、90%以上が副腎皮質で産生され、10%未満が性腺(精巣または卵巣)に由来する<sup>20</sup>。血中では、遊離型のDHEAとして活性を有するものは1%未満であり、残る99%以上が硫酸抱合型のDHEA-Sとして存在している<sup>20</sup>。このDHEA-Sは、血中半減期が長く、血中濃度の日内変動が軽微である。そこで今回の検討では、副腎アンドロゲンの指標として血中DHEA-S濃度を測定することにした。ところで、DHEA(DHEA-S)はアンドロステンジオンまたはアンドロステンジオールを経由してテストステロン(T)に変換される<sup>9,20</sup>。ただし、アンドロステンジオンの生成経路には、DHEA(DHEA-S)の経路を迂回して、つまりプレグネノロンからプロゲステロンを経由して合成されるものもある<sup>9,20</sup>。

今回の成績では、DHEA-SおよびTの血中濃度は、群間比較ではいずれも対照群に比して糖尿病群で有意に低下していたが、個々の症例についてみると一致した態度を示さなかった。つまり、性ホルモンは複数の経路により合成されるため、DHEA(DHEA-S)とその合成経路での下流に位置しているTとの産生量は必ずしも相関しないことになる<sup>15</sup>。

### 2. DHEA(DHEA-S)およびテストステロンの生理作用

抗動脈硬化作用：疫学調査<sup>21</sup>から、心血管疾患による死亡率は、血中DHEA(DHEA-S)濃度の低値群に比して高値群で有意に低いことが示されている。また、心筋梗塞既往例の血中DHEA(DHEA-S)濃度は年齢を一致させた対照群に比して有意に低いという成績<sup>22</sup>や、冠動脈疾患患者での冠動脈病変枝数と血中DHEA(DHEA-S)濃度の減少が関連するという報告<sup>23</sup>が散見される。こ

れらは、DHEA(DHEA-S)が抗動脈硬化的に作用していることを示唆する所見といえる。動脈硬化薬は血管平滑筋細胞と線維芽細胞の分化・増殖で特徴づけられるが、DHEA(DHEA-S)には細胞の成長と増殖を抑制する働きがあるとされているので<sup>24</sup>、血中DHEA(DHEA-S)濃度の減少が催動脈硬化的に作用することも頷ける。また、Tも抗動脈硬化作用を有することが指摘されており、血中T濃度の減少が冠動脈疾患のリスクに繋がることが報告されている<sup>25</sup>。今回の検討では、対照群と糖尿病群の冠動脈疾患合併率はほぼ同等なので、DHEA-SおよびTの血中濃度の減少は糖尿病自体に起因するものと判断される。

抗肥満作用：健常者へのDHEA-Sの経口投与で体脂肪が減少したという報告<sup>26</sup>があり、注目されている。DHEA(DHEA-S)の抗肥満作用の機序として、脂肪組織の合成低下、脂肪での熱産生の増加などが想定されている<sup>9</sup>。また、一般に肥満が高度になるとともにDHEA(DHEA-S)は不変か軽度減少<sup>27</sup>、血中T濃度は高度に減少<sup>28</sup>するといわれている。ただし今回の検討では、対照群と糖尿病群で肥満度に差がなかったため、DHEA-SおよびTの血中濃度の減少は糖尿病の影響とみて間違いない。

抗糖尿病作用：DHEA(DHEA-S)の抗糖尿病作用については、幾つかの機序が想定されている。標的細胞へのインスリン結合能の増強<sup>29</sup>、細胞レベルでのグルコース取り込みの促進<sup>30</sup>、インスリン類似作用をもつIGF-1の増加<sup>31</sup>などが挙げられる。テストステロンの抗糖尿病作用は、直接的な作用機転が不明であるが、血中テストステロン濃度の減少と高インスリン血症が関連していることなどから、インスリン抵抗性を介したもの、あるいは前述の肥満を介した機序によるものかもしれない<sup>9</sup>。

3. 加齢とDHEA(DHEA-S)およびテストステロン  
血中DHEA(DHEA-S)濃度は、思春期に急増したのち、30歳頃から加齢とともにほぼ直線的に減少する<sup>6,8,10,15</sup>。この加齢依存性の減少が副腎・性腺の疲弊によるものか視床下部・下垂体系の調節機構の異常によるものかについては明らかにされていないが、80歳台での血中DHEA(DHEA-S)濃度は40歳台の30%程度に低下するという<sup>6,8,10,15</sup>。したがって、糖尿病患者での血中DHEA(DHEA-S)濃度を評価する場合に、加齢の影響を無視することはできない。今回の検討で、年齢に対応した血中DHEA-S濃度は常に対照群に比して糖尿病群で低値を示しており、加齢依存性の低下が対照群に比して糖尿病群でより顕著に認められた。つまり、血中DHEA(DHEA-S)濃度の低下に対して、糖尿病は加齢と独立し

た要因であると考えられる。また、血中T濃度も加齢とともに緩やかに低下するが、DHEA(DHEA-S)ほど顕著な下降は示さないといわれている<sup>7)</sup>。今回の検討でも、血中T濃度には加齢に伴う変化が明らかではなかった。

#### 4. 糖尿病患者での DHEA(DHEA-S)およびテストステロンの血中濃度

糖尿病患者での血中DHEA(DHEA-S)濃度について諸家の成績をまとめると、IDDM患者では減少あるいは健常者と差がなかったとする成績<sup>10-12)</sup>に分かれるが、NIDDM患者では概ね減少するという意見<sup>14,15)</sup>で一致している。つまり、今回のNIDDM患者を対象とした成績は、従来の知見と矛盾しないものといえる。糖尿病患者でみられるDHEA(DHEA-S)の減少が糖尿病自体または血糖管理の不良やインスリン抵抗性に起因しているのか、あるいはDHEA(DHEA-S)の減少そのものが血糖管理の不良やインスリン抵抗性を増悪させる原因であるのかは、議論の分かれるところである。血糖コントロールの良否2群を比較したCouchet al.<sup>13)</sup>の成績によると、血中DHEA-S濃度は血糖良好に比して不良群で有意に低かった。また、中嶋ら<sup>16)</sup>は、6カ月の追跡調査でHbA1c値が1%以上改善した群の血中DHEA-S濃度が有意に増加したと述べている。さらに、非糖尿病患者の検討ではあるが、人工臓器装置を用いて高インスリン血症状態を惹起させると、血中DHEA-S濃度が有意に減少したという<sup>22)</sup>。これらの事実は、血糖不良状態やインスリン抵抗性を基盤とする高インスリン血症がDHEA(DHEA-S)の減少を惹起している可能性を支持するものといえる。ただし今回の検討では、空腹時血糖値やHbA1c値などの代謝性因子と血中DHEA-S濃度に相関が認められなかったため、短・中期的な血糖管理が血中DHEA-S濃度に影響しているとは即断できない。一方、後者の証左としては、糖尿病マウスに対するDHEA(DHEA-S)の補充療法が高血糖を改善させたという報告<sup>4)</sup>があるので、DHEA(DHEA-S)の不足そのものが耐糖能障害を悪化させている可能性も残される。

つぎに、糖尿病患者での血中T濃度について諸家の成績をみると、年齢を対応させた健常人<sup>17)</sup>、年齢を対応させた非糖尿病患者<sup>14)</sup>、および同一年齢層の非糖尿病患者群<sup>16)</sup>に比していずれも糖尿病群で有意の低値を示している。糖尿病患者では、Leydig細胞の減数やT分泌能の減弱が認められるうえに<sup>16)</sup>、高血糖あるいはそれに付随する高インスリン血症が肝での性ホルモン結合蛋白の合成抑制を介して血中T濃度を低下させている機序が推測されている<sup>17)</sup>。

#### 5. 細小血管症とDHEA(DHEA-S)およびテスト

ステロン

これまで、細小血管症とDHEA(DHEA-S)あるいはテストステロンとの関連について、詳細に検討した報告はない。今回の検討で、血中DHEA-S濃度が糖尿病性腎症の早期から減少することが明らかになった。腎症の高度なものは網膜症も必然的に進展している場合が多いのは当然のことであるが、両者の重症度に乖離のある症例も少なからず存在するので、今回の検討では網膜症と血中DHEA-S濃度の関連が観察されなかった。また、テストステロンと細小血管症の関連も、今回の検討からは見い出せなかった。

### ま と め

男性のNIDDM患者では、血中DHEA-S濃度と血中テストステロン濃度の減少が認められた。血中DHEA-S濃度の減少には、加齢および糖尿病自体が独立した促進因子として作用し、糖尿病性腎症もこれに関連したが、代謝性因子および糖尿病性網膜症との関連がなかった。血中テストステロン濃度の減少と加齢、代謝性因子、および細小血管症との関連は見い出せなかった。

本論文の要旨は、第2回血糖調節機構研究会(1998年7月、大阪市)において発表した。

### 文 献

- 1) Ebeling, P. and Koivisto, V. A. : Physiological importance of dehydroepiandrosterone. *Lancet* **343** : 1479-1481, 1994.
- 2) Gordon, G. B. D., Bush, D. E. and Weisman, F. H. : Reduction of atherosclerosis by administration of dehydroepiandrosterone. *J. Clin. Invest.* **82** : 712-720, 1988.
- 3) Kurzman, I. D., MacEwen, E. G. and Haffa, A. L. M. : Reduction in body weight and cholesterol in spontaneously obese dogs by dehydroepiandrosterone. *Int. J. Obesity* **14** : 95-104, 1990.
- 4) Coleman, D. L., Leiter, E. H. and Schwizer, R. W. : Therapeutic effects of dehydroepiandrosterone in diabetic mice. *Diabetes* **31** : 830-833, 1982.
- 5) English, K. M., Steeds, R., Jones, T. H. and Channer, K. S. : Testosterone and coronary heart disease. *Q. J. Med.* **90** : 787-791, 1997.
- 6) Orentreich, N., Brind, J. L., Rizer, R. and Vogelmann, J. H. : Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate

- concentrations throughout adulthood. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **59** : 551-555, 1984.
- 7) **Simon, D., Preziosi, P., Barrett-Connor, E., Roger, M., Saint-Paul, M., Nahoul, K. and Papoz, L.** : The influence of aging on plasma sex hormones in men. *Am. J. Epidemiol.* **135** : 783-791, 1992.
  - 8) **名和田 新** : 加齢に伴う下垂体-副腎皮質-性腺系の変動. *ホルモンと臨床* **38** : 71-80, 1990.
  - 9) **高 栄哲, 並木幹夫** : 加齢に伴う血中DHEA-Sの低下. *総合臨床* **45** : 1714-1720, 1996.
  - 10) **Cohen, H. N., Paterson, K. R., Wallace, A. M., Beastall, G. H., Manderson, W. G. and MacCuish, A. C.** : Dissociation of adrenarche and gonadarche in diabetes mellitus. *Clin. Endocrinol.* **20** : 717-724, 1984.
  - 11) **Ando, S., Rubens, R. and Rottiers, R.** : Androgen plasma levels in male diabetics. *J. Endocrinol. Invest.* **7** : 21-24, 1984.
  - 12) **Small, M., Gray, C. E., Beastall, G. H. and MacCuish, A. C.** : Adrenal androgens in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res.* **11** : 93-95, 1989.
  - 13) **Couch, R. M.** : Dissociation of cortical and adrenal androgen secretion in poorly controlled insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Endocrinol.* **127** : 115-117, 1992.
  - 14) **Barrett-Connor, E.** : Lower endogenous androgen levels and dyslipidemia in men with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* **117** : 807-811, 1992.
  - 15) **中島直樹, 杉村隆史, 小野恭裕, 江崎泰斗, 柳瀬敏彦, 梅田文夫, 名和田 新, 本村正治** : 成人男性糖尿病患者における血中副腎アンドロゲン濃度の臨床的検討. *糖尿病* **40** : 521-529, 1997.
  - 16) **Barrett-Connor, E., Khaw, K. T. and Yen, S. S. C.** : Endogenous sex hormone levels in older adult men with diabetes mellitus. *Am. J. Epidemiol.* **132** : 895-901, 1990.
  - 17) **Andersson, B., Marin, P., Lissner, L., Vermeulen, A. and Bjorntorp, P.** : Testosterone concentrations in women and men with NIDDM. *Diabetes Care* **17** : 405-411, 1994.
  - 18) **Mogensen, C. E.** : Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Int.* **31** : 673-689, 1987.
  - 19) **Duke-Elder, S. S.** : Systems of classification of diabetic retinopathy. in *System of Ophthalmology* (Duke-Elder SS, eds). Vol. 10, Henry Kimpton, London, pp. 414-438, 1967.
  - 20) **Bird, C. E., Murphy, J., Boroomand, K., Finnis, W., Dressel, D. and Clark, A.** : Dehydroepiandrosterone ; kinetics of metabolism in normal men and women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **47** : 818-822, 1978.
  - 21) **LaCoix, A. Z., Yano, K. and Reed, D. M.** : Dehydroepiandrosterone sulfate, incidence of myocardial infarction, and extent of atherosclerosis in men. *Circulation* **86** : 1529-1535, 1992.
  - 22) **Mitchell, L. E., Sprecher, D. L., Borecki, I. B., Rice, T., Laskarzewski, P. M. and Rao, D. C.** : Evidence for an association between dehydroepiandrosterone sulfate and nonfatal, premature myocardial infarction in males. *Circulation* **89** : 89-93, 1994.
  - 23) **Herrington, D. M., Gordon, G. B., Achuff, S. C., Trejo, J., Weisman, H. F., Kwiterovich, P. O. and Pearson, T. A.** : Plasma dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in patients undergoing diagnostic coronary angiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* **16** : 862-870, 1990.
  - 24) **Gordon, G. B., Newitt, J. A., Shantz, L. M., Weng, D. E. and Talalay, P.** : Inhibition of the conversion of 3T3 fibroblast clones to adipocytes by dehydroepiandrosterone and related anticarcinogenic steroids. *Cancer Res.* **46** : 3389-3395, 1986.
  - 25) **Lindholm, J., Winkel, P., Brodthagen, U. and Gynzelberg, F.** : Coronary risk factors and plasma sex hormones. *Am. J. Med.* **73** : 648-651, 1982.
  - 26) **Nestler, J. E., Barlascini, J., Clore, J. N. and Blackard, W. G.** : Dehydroepiandrosterone reduces serum low density lipoprotein levels and body fat but does not alter insulin sensitivity in normal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **66** : 57-61, 1988.
  - 27) **Field, A. E., Colditz, G. A., Willett, W. C., Longcope, C. and McKinlay, J. B.** : The relation of smoking age, relative weight, and dietary

- intake to serum steroids, sex hormones, and sex hormone-binding globulin in middle-aged men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **79** : 1310-1316, 1994.
- 28) **Seidell, J. C., Bjorntorp, P., Sjostrom, L., Kvist, H. and Sannerstedt, R.** : Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose, and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels. *Metabolism* **39** : 897-901, 1990.
- 29) **Buffington, C. K., Givens, J. R. and Kitabchi, A. E.** : Opposing actions of dehydroepiandrosterone and testosterone on insulin sensitivity. *Diabetes* **40** : 693-700, 1991.
- 30) **Nakashima, N., Haji, M., Sakai, Y., Ono, Y., Umeda, F. and Nawata, H.** : Effect of dehydroepiandrosterone on glucose uptake in cultured human fibroblasts. *Metabolism* **44** : 543-548, 1995.
- 31) **Morales, A. J.** : Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **78** : 1360-1367, 1994.
- 32) **Nestler, J. E., Usiskin, K. S., Barlascini, C. O., Welty, D. F., Clore, J. N. and Blackard, W. G.** : Suppression of serum dehydroepiandrosterone sulfate levels by insulin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **69** : 1040-1046, 1989.