

Review article

DHEA: Effects on oxidative and glycative stress and glucose metabolism

Toshihiko Yanase, Kazuo Muta, Hajime Nawata

Seiwakai Muta Hospital, Fukuoka, Japan

Glycative Stress Research 2020; 7 (1): 42-49
(c) Society for Glycative Stress Research

(総説論文：日本語翻訳版)

DHEA: 酸化・糖化ストレスと糖代謝に対する影響

柳瀬敏彦、牟田和男、名和田新

誠和会 牟田病院

抄録

副腎アンドロゲンのデヒドロエピアンドロステロン (dehydroepiandrosterone: DHEA) は加齢とともに漸減低下することから老化指標としての有用性や老年症候群との関連が示唆されている。DHEAの低下は疾患的にはメタボリックシンドロームや糖尿病の発症・進展、骨密度の低下等との関連が示唆されている。しかしながら、DHEAの作用機構についてはいまだ不明の点が多い。糖尿病との関連性にフォーカスすると、多くの動物研究や細胞研究、またヒトにおける断面研究においては、DHEAは抗糖尿病性に作用することが示唆されているが、ヒトにおける縦断研究や少数のヒトへのDHEA投与研究の結果については議論の余地があり、一定の結論は得られていない。2型糖尿病患者では酸化ストレスの亢進が知られており、血中の活性酸素の増加と酸化ストレスの防御系の低下や糖化産物の蓄積が認められるが、興味深いことに2型糖尿病患者へのDHEAの投与はこれらの現象を改善することが示されている。DHEAには抗動脈硬化作用も示唆されているが、上記のような糖尿病に対する効果も相まって、その作用を発揮する可能性がある。DHEAはアンチエイジング領域における補充ホルモンとしては魅力的な作用を種々、もっており、今後の研究の展開が期待される。

KEY WORDS: デヒドロエピアンドロステロン (dehydroepiandrosterone: DHEA)、酸化ストレス、糖化ストレス、糖代謝

はじめに

加齢に伴うホルモンの漸減低下は加齢現象を規定する重要な要因である。閉経に伴うエストロゲンの劇的減少ほどではなくとも、GH/IGF-1系(growth hormone/insulin-like growth factor-1系)、DHEA(dehydroepiandrosterone)、DHEA-S(DHEA-sulfate)、テストステロンも加齢による漸減変動を認め、それぞれソマトポーズ、アドレノポーズ、アンドロポーズと呼ばれている¹⁾。これらのホルモン変動は、加齢に伴う健康感の障害や認知症を含む様々な老化現象との関連が示唆されているだけでなく、中高年の肥満や糖尿病の発症、進展、骨密度の低下等に少なからず関与している。以上の観点からこれらのホルモン補充はアンチエイジング医療として有効ではないかとの期待から、近年、研究が進められている。本稿では、DHEAを取り上げ、アンチエイジングの観点からその作用機序として示唆されている酸化ストレス作用、抗糖化作用について触れる。DHEAには、抗肥満、抗糖尿病、抗動脈硬化が主に細胞レベルや動物実験で報告されている¹⁻⁴⁾。抗糖尿病作用を中心にこれらの研究の現況を紹介する。また、我々自身が見出したDHEAの作用機構における標的遺伝子の紹介を行う。最後にサルコペニアにおけるDHEAの意義に関して、cortisol/DHEA-S比の観点からその意義を紹介する。

DHEA、DHEA-Sとは？

副腎アンドロゲンのDHEA、生体内では硫酸化体のDHEA-Sとしても存在し、相互変換し得る。主に副腎と性腺で産生されるが、一部、末梢組織でも産生される。DHEA-Sは生体内でもっとも高濃度に存在するステロイドである。DHEAの半減期は1-3時間と短く、血中cortisolと同様に朝高く夕方に低くなる日内変動を示すのに対し、DHEA-Sの半減期は10-20時間と長く、日内変動もDHEAのように明瞭でない。しかしながら、血中DHEAの変動は、概ね血中DHEA-Sと連動していることから、日常診療では測定の簡便さもあり、DHEA-S値の測定が一般となっている。同じ副腎ステロイドの血中cortisolが一生を通じて変動を認めないのに対し、血中DHEA-Sは6~7歳頃から増加し始め、12~13歳頃をピークに、13~25歳頃まで高値を持続し、以降、加齢とともに直線的に漸減する¹⁾。その意味でDHEA-Sは老化指標とも言えるが、一方で、その低下は機能的な意味で加齢に伴う心身の機能の衰えである老年症候群との関連が示唆されている¹⁻³⁾。

老化に伴い副腎網状層にはリポフスチンという脂質過酸化物が沈着する。老化に伴うDHEAやDHEA-Sの低下の機序には諸説あるが、副腎ミクロゾームの脂質過酸化はDHEAの合成を担うP450c17活性を障害すること、抗酸化物質のビタミンEがこの障害を防御することが報告されており⁵⁾、老化に伴う副腎酸化ストレスの亢進がその

機序の一つである可能性がある。実際、最近、ヒトにおいてミトコンドリアの酸化系のNicotinamide nucleotide transhydrogenase(NNT)およびthioredoxin reductase 2(TXNRD2)の遺伝子変異により副腎不全症を発症することが明らかとなった^{6,7)}。我々は、抗酸化物質のアスコルビン酸(ビタミンC)が副腎に特異的に集積することを観察しているが⁸⁾、このことも酸化ストレスから副腎を防御する機構の重要性を示唆している。

アカゲザルではヒトと同様に加齢で血中DHEA-S濃度は低下する。カロリー制限下ではアカゲザルの寿命が延長するが、その際、寿命延長群では、相対的にDHEA-S値が高値であることが報告された⁹⁾。しかしながら、その後の研究で、カロリー制限で、必ずしもアカゲザルの血中DHEA-S濃度は変動しないと報告も認める¹⁰⁾。また、老齢アカゲザルの活動性低下に対してDHEA投与は活動性の回復をもたらすことはなかったとも報告されている¹¹⁾。ヒトにおいて6ヶ月間のカロリー制限は血中DHEA-Sレベルに影響しなかったとの報告あり¹²⁾、カロリー制限下での長寿マーカーとしてのDHEA-Sの意義については今後のさらなる検証が必要である。

興味深いことに、米国ボルチモアの住人を対象とした調査研究⁹⁾をはじめ、地域住民を長期に追跡した研究では、すべてではないが、多くの研究で男性の血中DHEA-S値は死亡率や心血管疾患の発症と逆相関することが明らかにされている¹³⁻¹⁶⁾。近年、我が国でも福岡県田主丸住民の27年に及ぶ住民追跡研究において、男性において血中DHEA-S高値群(200 µg/dL以上)で生存率が高く、低値群(120 µg/dL未満)ではもっとも生存率が低かったが、女性ではこのような関係性は認められていない¹⁷⁾。DHEAは老化指標としてだけでなく、少なくとも男性においては、長生き指標としても有用である可能性を示す。

DHEAの作用機序

DHEAは性ステロイドのエストロゲンやテストステロンの前駆体ステロイドであり、DHEAの作用機序の一つとして、これら性ステロイドへの転換を介した機序が想定される。一方で、DHEAにはDHEA固有の作用があると考えられているが、受容体分子の存在も含め、機序は不明の点が多い。過剰のcortisolには神経毒性や筋萎縮、骨量減少といった作用があるが、DHEAにはこのようなcortisolの効果を拮抗する作用が報告されている。その機序としてDHEAによる11β-HSD-1活性の低下や11β-HSD-2活性の亢進により局所の糖質コルチコイドが不活性型に変化することが、提唱されている^{18,19)}。また、そのDHEAによる11β-HSD-1活性の低下作用には、DHEA代謝物の7α-hydroxy-DHEAが関与することが報告されている²⁰⁾。

性ステロイドに感受性を示す骨、前立腺、乳腺などの組織では、テストステロン、エストロゲンの前駆体ステロイド

としてのDHEAの意義は大きい。副腎や末梢組織で産生されるDHEAがいわゆるイントラクリノロジー (intracrinology) 機構により骨、前立腺、乳腺などの細胞内で性ステロイドに転換され、作用を発揮しているからである。我々は骨芽細胞におけるaromataseがDHEAをエストロゲンに転換させること、また、実際に閉経後女性の骨密度は、エストラジオールよりも血中DHEA-S濃度との相関性が高いことを明らかにした²¹⁾。近年、副腎、性線からのアンドロゲンの前立腺癌への供給を遮断するCYP17阻害薬のアピラテロンが前立腺癌の有効な治療薬となっている事実は、イントラクリノロジー機構の重要性をヒトにおいて証明している²²⁾。

DHEA(-S)自体の受容体の存在やシグナル機構は不明の点が多い。少なくとも古典的な転写機構を介するゲノム作用 (genomic role) を担う核内受容体としてのDHEA受容体の存在は、ゲノムプロジェクトの結果からは、現時点では、否定的と考えられている。DHEA受容体としてはむしろ非ゲノム作用 (non-genomic action) を担う膜結合型受容体の存在が強く示唆されている。DHEA(-S)は神経ステロイドとして脳内でも合成されるが、記憶保持効果や抗うつ作用など神経保護的あるいは神経栄養的なホルモンとしての効果が主に動物実験で報告されている。DHEAをはじめ神経ステロイドの効果発現は比較的早いのが、その分子標的として、脳内のシグマ受容体、NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体、GABAA (γ -aminobutyric acid A) 受容体等への作用が報告されている²³⁾。末梢単核球²⁴⁾や血

管平滑筋細胞²⁵⁾に高親和性のDHEA結合活性が報告されているが、具体的な受容体様活性の局在や分子等は明確ではなかった。DHEAには一酸化窒素 (nitric oxide: NO) を介した血管拡張作用が知られているが²⁶⁾、ウシ大動脈の内皮細胞に膜結合型でG蛋白共役型の高親和性DHEA受容体の存在 (Kd 49pM) が証明され、eNOS (endothelial nitric oxide synthase) の活性化とリンクしていることが証明された²⁷⁾。

抗原受容体刺激を受けたT細胞 (Peer細胞)はDHEA結合活性を示すが²⁸⁾、我々はこのT細胞からDHEAの標的遺伝子の一つとしてDHEAで誘導されるDHEA-induced dual specificity protein phosphatase (DDSP)を同定している²⁹⁾。DDSPは全身組織で広範に発現し、リン酸化チロシンおよびリン酸化セリン・スレオニンに対してホスファターゼ活性を認め、p38と特異的に結合した。MAP kinase系は細胞増殖、癌化、アポトーシス、免疫応答等に深く関与するが、DHEAはこのDDSPを介してp38 MAP kinase系を抑制的に制御する事で種々の生理活性を発揮している可能性が考えられる (Fig. 1)。興味深いことに我々はDDSP過剰発現マウスでは、高脂肪食下でのオスの体重増加が、野生型マウスと比較して有意に抑制されることを示した³⁰⁾。DDSPはDHEAの抗肥満作用機序の一端を説明する可能性がある。DHEAはそれ自身やその代謝物が膜受容体を介して作用する機構、性ステロイドへの転換を介する作用、cortisolへの拮抗作用などを介しておそらく複合的にその生理作用を発揮していると想定される。

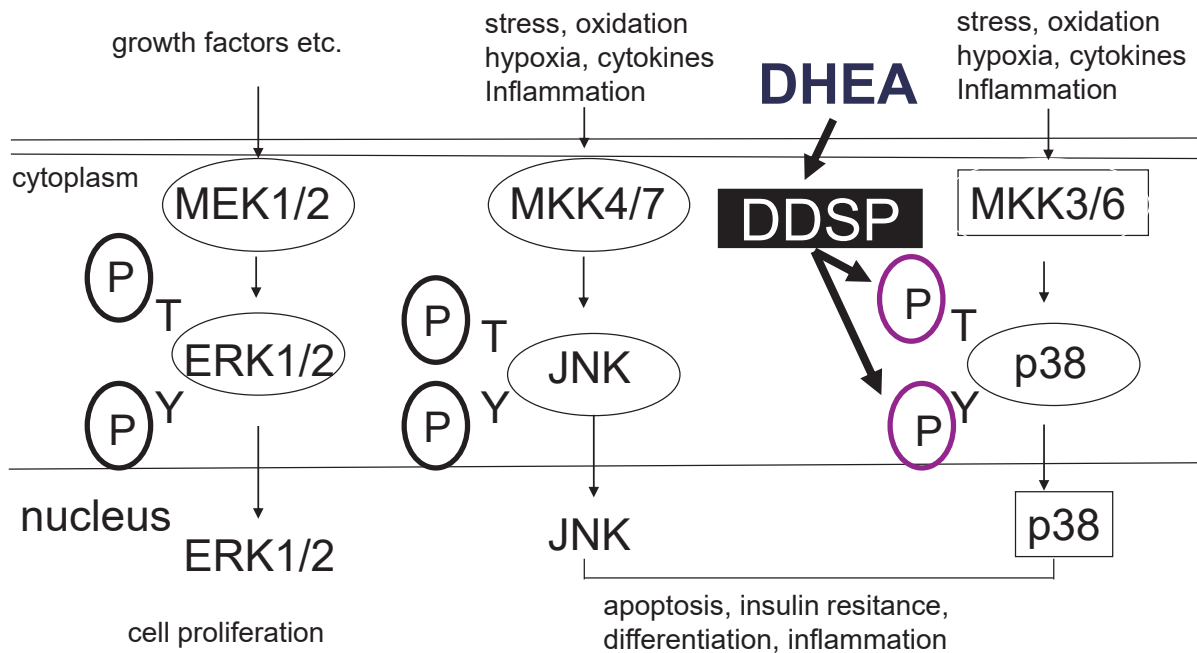


Fig. 1. Schematic representation of the action of DDSP.

DDSP is a serine/threonine phosphatase which binds p38 and suppresses its activity. DHEA, dehydroepiandrosterone; DDSP, DHEA-induced dual specificity protein phosphatase. The figure is based on the results of reference 29).

DHEAの抗動脈硬化作用、抗肥満作用、抗糖尿病作用

(1) 抗動脈硬化作用

DHEAの抗動脈硬化作用に関しては、ヒトにおいては断面研究においても縦断研究においても、血中DHEA、DHEA-S濃度が低いほど、冠動脈疾患の発症が多いことが示されている^{14,16,31}。DHEA投与によるヒト動脈硬化に対する効果に関しては、検証研究がない現状である。一方、オス家兎のHCD (high cholesterol diet) 飼育による動脈硬化モデルに対するDHEAの効果を検証した研究では、再現性をもってDHEAの動脈硬化抑制作用が示されている^{32,33,34}。また、Apo EノックアウトマウスにHCDで誘発した動脈硬化モデルにおいてもDHEAの抗動脈硬化作用が示されている³⁵。我々は、DHEAの抗動脈硬化作用の機序として、細胞レベルでは変性LDLによるマクロファージの泡沫化（コレステロールエステルの蓄積）をDHEAが顕著に抑制することを見出し報告した³⁶。興味深いことにDHEAは免疫細胞の種々の炎症性サイトカインや炎症シグナルの調節を行うことで、抗炎症効果を発揮する可能性が示されており³⁷、抗動脈硬化作用の一端である可能性がある。

2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus: T2DM) 患者では酸化ストレスの亢進が知られており、血中の活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) の増加と酸化ストレスの防御系であるグルタチオン (GSH) とビタミンEの低下が認められる。また、T2DM患者では、advanced glycation end products (AGEs) の pentosidine の蓄積が認められる。

50 mg DHEAの投与は血漿中のROSとpentosidineを低下させ、GSHとビタミンEの濃度を増加させた。すなわち、DHEAはT2DMの酸化ストレスを軽減し、防御系を増加させると同時に、AGEs蓄積を抑制することが示された (Fig. 2)³⁸。これらの機序もDHEAの抗動脈硬化作用である可能性を示唆する。

(2) 抗肥満作用

我々は遺伝性肥満であるZucker fattyラットに対するDHEAの顕著な抗肥満作用³⁹を報告したが、高脂肪食による食餌性肥満マウスに対してもDHEAは抗肥満作用を発揮することが、報告されている⁴⁰。DHEAの抗肥満作用機序に関しては、エストロゲンやIGF-1の上昇を介した機序やDHEAによる筋や肝臓でのPPAR α (peroxisome proliferator-activated receptor α) の活性化作用が、脂肪酸 β 酸化を促す可能性が提示されている⁴¹。また、脂肪組織における11 β -HSD-1の発現亢進は脂肪局所のcortisol産生を増加させ、メタボリックシンドロームを惹起するとの仮説があるが、DHEAには脂肪細胞の11 β -HSD活性の修飾を介した組織内cortisolの低下作用が報告されている¹⁸⁻²⁰。

DHEAのヒトにおける抗肥満作用については65-78歳の56例 (男性28例、女性28例) を対象にしたランダム化二重盲検試験の結果、DHEA補充群において男女ともに内臓脂肪、皮下脂肪の有意の減少とインスリン抵抗性の改善を認めたとの成績が2004年に報告された⁴²。しかしながら、これ以外のヒトへのDHEA投与試験においては、体重を含む体構成におけるDHEAの効果はニュートラルで

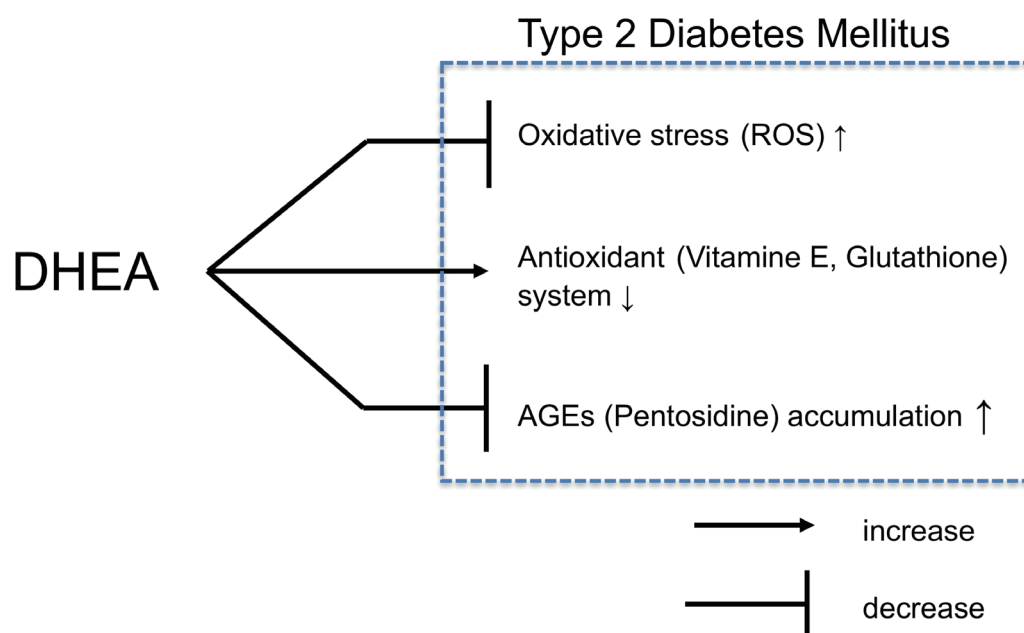


Fig. 2. Schematic representation of the action of DHEA on oxidative stress, antioxidant system and AGEs accumulation in T2DM.

DHEA, dehydroepiandrosterone; ROS, reactive oxygen species; AGEs, advanced glycation end products; T2DM, type 2 diabetes mellitus. The figure is based on the results of reference 38).

あったとする報告がほとんどである。例えば、2005年に報告された140人の健常高齢者を対象にした試験（DHEA 50 mg/日、1年間）⁴³並びに2006年に報告された87人の健常高齢女性を対象にした試験（DHEA 50 mg/日、2年間）⁴⁴の二つの研究成績では脂肪を含めた体構成への影響は非投与群と比較して有意な差が認められていない。

(3) 骨格筋に対する作用

ラットでは、蛋白同化による筋肉増量作用が示唆されている。すなわち、生理的濃度のDHEAはラット筋芽細胞の筋蛋白分解系のMuRF-1 mRNAの発現を抑制し、筋収縮蛋白のmyosin heavy chainの発現を増加し、筋肉量を一定に保つこと⁴⁵や、またラットの系で運動とDHEA投与が筋肉内で*de novo*のステロイド合成酵素を促し、テストステロン、ジヒドロテストステロン、エストラジオールの増加に伴う筋肉量の増加をもたらすこと⁴⁶が報告されている。ヒトでは血中DHEA-S濃度は筋力や骨格筋量と正相関する⁴⁷。筋ジストロフィー患者へのDHEA-S投与は、筋力を増し、日常活動の向上につながったと報告されている⁴⁸。高齢者ではDHEA投与と運動が筋力と筋量⁴⁹を、また下肢の筋力⁵⁰を増加させたとの報告もある。一方、cortisolを含む糖質コルチコイドは筋肉を含む多くの組織で蛋白異化作用を示す。糖質コルチコイドは筋肉のubiquitin-proteasome系を誘導し、骨格筋の分解へと導く^{51,52}。我々は65歳以上の高齢者T2DM患者108人（平均年齢76.2歳）においてアジア版診断基準に従って診断したサルコペニアを目的変数として、ロジスティック回帰分析を行ったところ、血中cortisol高値と血中DHEA-S低値（cortisol/DHEA-S比の上昇）、すなわちcortisol/DHEA-S比 ≥ 0.2 がサルコペニアの独立した危険因子である事を明らかにした。Cortisol高値は骨格筋の異化を、一方、DHEA-S低値は骨格筋の同化障害をもたらすと考えられる（Fig.3）⁵³。

(4) 抗糖尿病作用

血中DHEA濃度と糖尿病の関連に関する断面研究では、DHEAが低いほど、糖尿病コントロールは不良とする研究が多いが、縦断研究では血中DHEAもしくはDHEA-S濃度と糖尿病の発症に関連ありとする成績は少ない⁵⁴⁻⁵⁷。唯一、最近報告された、5,189人の男女の対象者を検討したRotterdam研究において血中DHEA濃度が低いほど、T2DMの発症頻度が高いことが報告されているが、血中DHEA-S濃度との間には関連性が認められていない⁵⁸。ヒトへのDHEA投与研究の結果では、インスリン感受性に関して改善^{42,59}、不変^{44,60}と悪化⁶¹という成績が報告されており、一定していない。特に112名の高齢者を対象に、2年間という比較的、長期間のDHEA補充療法の効果が検討された試験では、インスリン分泌、インスリン感受性、食後血糖に関してDHEA補充は明確な効果を示さなかったと報告されている⁶⁰。わが国では、小規模研究において、25 mg/日のDHEAを経口投与によりヒト血管内皮細胞機能の改善やインスリン抵抗性の改善²⁶が報告されている。

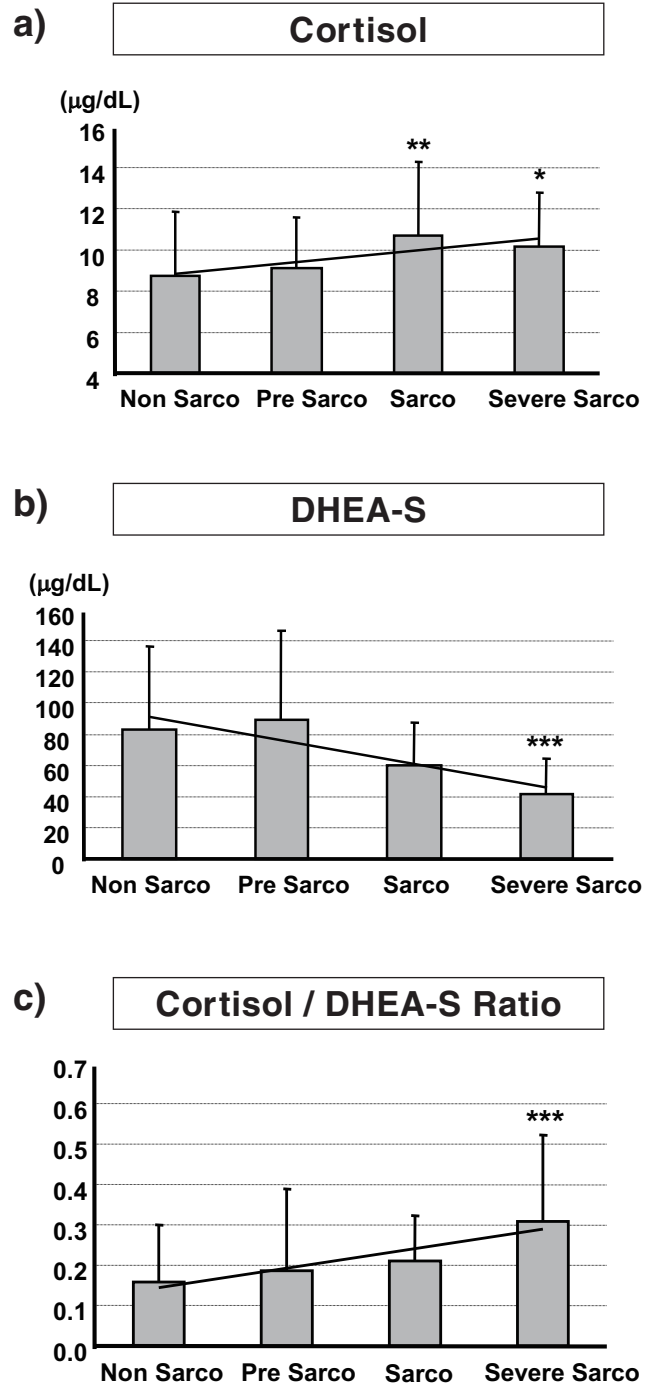


Fig.3. Relation between (a) cortisol, (b) DHEA-S, (c) Cortisol/DHEA-S ratio and severity of sarcopenia.

The graphs are plotted as mean \pm SD. *p* values were determined by the Jonckheere–Terpstra test for increased or decreased tendency of continuous variables. **p* < 0.05, ***p* < 0.01, ****p* < 0.001 vs non-sarcopenia (non sarco) as determined by a multiple comparison method (Fisher least significant difference test) after ANOVA.

Pre sarco, presarcopenia; Sarco, sarcopenia; Severe sarco, severe sarcopenia; DHEA-S, dehydroepiandrosterone-sulfate; SD, standard deviation; ANOVA, one way analysis of variance. The figure is based on the results of reference 53).

一方、細胞培養系やげっ歯類の様々な耐糖能障害モデルにおけるDHEAのインスリン抵抗性改善効果や耐糖能改善効果は、db/dbマウスに対する顕著な効果をColemanらが報告して以来⁶⁴⁾以来、様々な研究結果が報告されているが、比較的、再現性をもってDHEAの有益な耐糖能改善効果が報告されている⁶²⁻⁶⁷⁾。その機序として、G6Pase (glucose 6-phosphatase)をはじめとする糖新生系酵素の抑制やPI3K-Akt系の活性化を介したインスリンシグナルの増強効果が報告されている。細胞レベルでは脂肪細胞におけるPKC (protein kinase C)を介したブドウ糖の取り込み増強効果や糖輸送体であるGLUT1 (glucose transporter 1) やGLUT4を介した糖輸送の増強効果が報告されている。

おわりに

いまだ少数の検討ながら近年のDHEA補充臨床研究を見る限り、切れ味鋭い臨床的効果は1-2年の服用では見えにくいですが、副作用などの負の側面はほとんど見られず、

DHEAの長所と考えられる。長期的な視点にたった評価が必要である。また糖尿病患者では血中DHEA-S値の低下が見られ、コントロールの改善と共にその値が上昇することから、生活習慣の改善等の自助努力や医療介入によってもその低下傾斜度を人為的に緩和し得ると考えられる。血中DHEA-S値の断面的絶対値のみならず、縦断的な推移に伴う低下傾斜度の緩和をアンチエイジング医療の一つの目標設定とすることは、今後、検討に値する。

利益相反申告

本研究については利益相反に該当する事項はない。

謝辞

本研究の概要は第11回抗加齢内分泌研究会／第18回糖化ストレス研究会(2019年9月1日、京都)にて発表した。

参考文献

- 1) Nawata H, Yanase T, Goto K, et al. Mechanism of action of anti-aging DHEA-S and the replacement of DHEA-S. Mechanism of Aging and Development. 2002; 123: 1101-1106.
- 2) Yanase T. Physiological significance of replacement therapy of dehydroepiandrosterone. Internal Medicine. 2004; 43: 156-158.
- 3) Samaras N, Samaras D, Frangos E, et al. A review of age-related dehydroepiandrosterone decline and its association with well-known geriatric syndromes: Is treatment beneficial? Rejuvenation Res. 2013; 16: 285-294.
- 4) Yanase T, Nawata H. Chapter 6: DHEA and Alzheimer's disease. In: Watson RR (ed): DHEA in Health Promotion and Prevention of Aging. Pp. Harwood Academic Publishers; 1998, pp.63-70.
- 5) Takayanagi R, Kato K, Ibayashi H. Relative inactivation of steroidogenic enzyme activities of *in vitro* vitamin E-depleted human adrenal microsomes by lipid peroxidation. Endocrinology. 1986; 119: 464-469.
- 6) Meimaridou E, Kowalczyk J, Guasti L, et al. Mutations in NNT encoding nicotinamide nucleotide transhydrogenase cause familial glucocorticoid deficiency. Nat Genet. 2012; 44: 740-742.
- 7) Prasad R, Chan LF, Hughes CR, et al. Thioredoxin Reductase 2 (TXNRD2) mutation associated with familial glucocorticoid deficiency (FGD). J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99: E1556-1563.
- 8) Kim J, Yamamoto F, Gondo S, et al. 6-Deoxy-6-[¹³¹I] iodo-L-ascorbic acid for the *in vivo* study of ascorbate: Autoradiography, biodistribution in normal and hypolipidemic rats, and in tumor-bearing nude mice Biol. Pharm. Bull. 2009; 32: 1906-1911.
- 9) Roth GS, Lane MA, Ingram DK, et al. Biomarkers of caloric restriction may predict longevity in humans. Science. 2002; 297: 811.
- 10) Urbanski HF, Mattison JA, Roth GS, et al. Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) as an endocrine marker of aging in calorie restriction studies. Exp Gerontol. 2013; 48: 1136-1139.
- 11) Urbanski HF. Effect of androgen supplementation on 24-hour activity-rest patterns of aged male rhesus macaques. Neurobiol Aging. 2017; 54: 100-102.
- 12) Heilbronn LK, de Jonge L, Frisard MI, et al. Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: A randomized controlled trial. JAMA. 2006; 295: 1539-1548.
- 13) Berr C, Lafont S, Debuire B, et al. Relationships of dehydroepiandrosterone sulfate in the elderly with functional, psychological, and mental status, and short-term mortality: A French community-based study. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996; 93: 13410-13415.
- 14) Trivedi DP, Khaw KT. Dehydroepiandrosterone sulfate and mortality in elderly men and women. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86: 4171-4177.

- 15) Mazat L, Lafont S, Berr C, et al. Prospective measurements of dehydroepiandrosterone sulfate in a cohort of elderly subjects: Relationship to gender, subjective health, smoking habits, and 10-year mortality. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98: 8145-8150.
- 16) Barrett-Connor E, Khaw KT, Yen SS. A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate, mortality, and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 1986; 315: 1519-1524.
- 17) Enomoto M, Adachi H, Fukami A, et al. Serum dehydroepiandrosterone sulfate levels predict longevity in men: 27-year follow-up study in a community-based cohort (Tanushimaru study). *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56: 994-998.
- 18) Apostolova G, Schweizer RA, Balazs Z, et al. Dehydroepiandrosterone inhibits the amplification of glucocorticoid action in adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005; 288: E957-E964.
- 19) Balazs Z, Schweizer RA, Frey FJ, et al. DHEA Induces 11 β -HSD2 by acting on CCAAT/Enhancer-binding proteins. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19: 92-101.
- 20) Hennebert O, Chalbot S, Alran S et al. Dehydroepiandrosterone 7 α -hydroxylation in human tissues: Possible interference with type 1 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-mediated processes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007; 104: 326-333.
- 21) Nawata H, Tanaka S, Tanaka S, et al. Aromatase in bone cell: Association with osteoporosis in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1995; 53: 165-174.
- 22) Alex AB, Pal SK, Agarwal N. CYP17 inhibitors in prostate cancer: Latest evidence and clinical potential *Ther Adv Med Oncol*. 2016; 8: 267-275.
- 23) Reddy DS. Neurosteroids: Endogenous role in the human brain and therapeutic potentials. *Prog Brain Res*. 2010; 186: 113-137.
- 24) McLachlan JA, Serkin CD, Bakouche O. Dehydroepiandrosterone modulation of lipopolysaccharide-stimulated monocyte cytotoxicity. *J Immunol*. 1996; 156: 328-335.
- 25) Williams MR, Ling S, Dawood T, et al. Dehydroepiandrosterone inhibits human vascular smooth muscle cell proliferation independent of ARs and ERs. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 176-181.
- 26) Kawano H, Yasue H, Kitagawa A, et al. Dehydroepiandrosterone supplementation improves endothelial function and insulin sensitivity in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 3190-3195.
- 27) Liu D, Dillon JS. Dehydroepiandrosterone activates endothelial cell nitric-oxide synthase by a specific plasma membrane receptor coupled to G $\alpha_{12,3}$. *J Biol Chem*. 2002; 277: 21379-21388.
- 28) Okabe T, Haji M, Takayanagi R, et al. Up-regulation of high-affinity dehydroepiandrosterone binding activity by dehydroepiandrosterone in activated human T lymphocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80: 2993-2996.
- 29) Ashida K, Goto K, Zhao Y, et al. Dehydroepiandrosterone negatively regulates the p38 mitogen-activated protein kinase pathway by a novel mitogen-activated protein kinase phosphatase. *Biochim Biophys Acta*. 2005; 1728: 84-94.
- 30) Watanabe T, Ashida K, Goto K, et al. Dehydroepiandrosterone-enhanced dual specificity protein phosphatase (DDSP) prevents diet-induced and genetic obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015; 468: 196-201.
- 31) Alexandersen P, Haarbo J, Christiansen C. The relationship of natural androgens to coronary heart disease in males: A review. *Atherosclerosis*. 1996 125: 1-13.
- 32) Gordon GB, Bush DE, Weisman HF. Reduction of atherosclerosis by administration of dehydroepiandrosterone. A study in the hypercholesterolemic New Zealand white rabbit with aortic intimal injury. *J Clin Invest*. 1988; 82: 712-720.
- 33) Arad Y, Badimon JJ, Badimon L, et al. Dehydroepiandrosterone feeding prevents aortic fatty streak formation and cholesterol accumulation in cholesterol-fed rabbit. *Arteriosclerosis*. 1989; 9: 159-166.
- 34) Eich DM, Nestler JE, Johnson DE, et al. Inhibition of accelerated coronary atherosclerosis with dehydroepiandrosterone in the heterotopic rabbit model of cardiac transplantation. *Circulation*. 1993; 87: 261-269.
- 35) Yamakawa T, Ogihara K, Nakamura M, et al. Effect of dehydroepiandrosterone on atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J Atheroscler Thromb*. 2009; 16: 501-508.
- 36) Taniguchi S, Yanase T, Kobayashi K, et al. Dehydroepiandrosterone markedly inhibits the accumulation of cholesteryl ester in mouse macrophage J774-1 cells. *Atherosclerosis*. 1996; 126: 143-154.
- 37) Sawalha AH, Kovats S. Dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep*. 2008; 10: 286-291.
- 38) Brignardello E, Runzo C, Aragno M, et al. Dehydroepiandrosterone administration counteracts oxidative imbalance and advanced glycation end product formation in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007; 30: 2922-2927.
- 39) Taniguchi S, Yanase T, Haji M, et al. The antiobesity effect of dehydroepiandrosterone in castrated or noncastrated obese Zucker male rats. *Obes Res*. 1995; 3(Suppl5): 639S-643S.
- 40) Hansen PA, Han DH, Nolte LA, et al. DHEA protects against visceral obesity and muscle insulin resistance in rats fed a high-fat diet. *Am J Physiol*. 1997; 273: R1704-1708.
- 41) Sato K, Iemitsu M. The role of dehydroepiandrosterone (DHEA) in skeletal muscle. *Vitam Horm*. 2018; 108: 205-221.
- 42) Villareal DT, Holloszy JO. Effect of DHEA on abdominal fat and insulin action in elderly women and men: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 292:2243-2248.
- 43) Jankowski CM, Gozansky WS, Schwartz RS, et al. Effects of dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone mineral density in older adults: A randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 2986-2993.
- 44) Nair KS, Rizza RA, O'Brien P, et al. DHEA in elderly women and DHEA or testosterone in elderly men. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1647-1659.
- 45) Ceci R, Duranti G, Rossi A, et al. Skeletal muscle differentiation: Role of dehydroepiandrosterone sulfate. *Horm Metab Res*. 2011; 43: 702-707.

- 46) Aizawa K, Iemitsu M, Maeda S, et al. Expression of steroidogenic enzymes and synthesis of sex steroid hormones from DHEA in skeletal muscle of rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007; 292: E577-584.
- 47) Valenti G, Denti L, Maggio M, et al. Effect of DHEAS on skeletal muscle over the life span: The InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004; 59: 466-472.
- 48) Sugino M, Ohsawa N, Ito T, et al. A pilot study of dehydroepiandrosterone sulfate in myotonic dystrophy. *Neurology.* 1998; 51: 586-589.
- 49) Kenny AM, Boxer RS, Kleppinger A, et al. Dehydroepiandrosterone combined with exercise improves muscle strength and physical function in frail older women. *J Am Geriatr Soc.* 2010; 58: 1707-1714.
- 50) Villareal DT, Holloszy JO. DHEA enhances effects of weight training on muscle mass and strength in elderly women and men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006; 291: E1003-E1008.
- 51) Schakman O, Gilson H, Thissen JP. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. *J Endocrinol.* 2008; 197: 1-10.
- 52) Shimizu N, Yoshikawa N, Ito N, et al. Crosstalk between glucocorticoid receptor and nutritional sensor mTOR in skeletal muscle. *Cell Metab.* 2011; 13: 170-182.
- 53) Yanagita I, Fujihara Y, Kitajima Y, et al. A high serum cortisol/DHEA-S ratio is a risk factor for sarcopenia in elderly diabetic patients. *J Endocrine Society.* 2019; 3: 801-813.
- 54) Ding EL, Song Y, Manson JE, et al. Plasma sex steroid hormones and risk of developing type 2 diabetes in women: A prospective study. *Diabetologia.* 2007; 50: 2076-2084.
- 55) Kalyani RR, Franco M, Dobs AS, et al. The association of endogenous sex hormones, adiposity, and insulin resistance with incident diabetes in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 4127-4135.
- 56) Mather KJ, Kim C, Christophi CA, et al. Steroid sex hormones, sex hormone-binding globulin, and diabetes incidence in the Diabetes Prevention Program. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: 3778-3786.
- 57) Veronese N, Trevisan C, De Rui M, et al. Serum dehydroepiandrosterone sulfate and risk for type 2 diabetes in older men and women: The Pro.V.A Study. *Can J Diabetes.* 2016; 40: 158-163.
- 58) Brahimaj A, Muka T, Kavousi M, et al. Serum dehydroepiandrosterone levels are associated with lower risk of type 2 diabetes: The Rotterdam Study. *Diabetologia.* 2017; 60: 98-106.
- 59) Dhatariya K, Bigelow ML, Nair KS. Effect of dehydroepiandrosterone replacement on insulin sensitivity and lipids in hypoadrenal women. *Diabetes.* 2005; 54: 765-769.
- 60) Basu R, Dalla Man C, Campioni M, et al. Two years of treatment with dehydroepiandrosterone does not improve insulin secretion, insulin action, or postprandial glucose turnover in elderly men or women. *Diabetes.* 2007; 56: 753-766.
- 61) Mortola JF, Yen SS. The effects of oral dehydroepiandrosterone on endocrine-metabolic parameters in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 71: 696-704.
- 62) Coleman DL, Leiter EH, Schwizer RW. Therapeutic effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) in diabetic mice. *Diabetes.* 1982; 31: 830-833.
- 63) Nakashima N, Haji M, Sakai Y, et al. Effect of dehydroepiandrosterone on glucose uptake in cultured human fibroblasts. *Metabolism.* 1995; 44: 543-548.
- 64) Aoki K, Saito T, Satoh S, et al. Dehydroepiandrosterone suppresses the elevated hepatic glucose-6-phosphatase and fructose-1,6-bisphosphatase activities in C57BL/Ksj-db/db mice: Comparison with troglitazone. *Diabetes.* 1999; 48: 1579-1585.
- 65) Aoki K, Nakajima A, Mukasa K, et al. Prevention of diabetes, hepatic injury, and colon cancer with dehydroepiandrosterone. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2003; 85: 469-472.
- 66) Ishizuka T, Kajita K, Miura A, et al. DHEA improves glucose uptake via activations of protein kinase C and phosphatidylinositol 3-kinase. *Am J Physiol.* 1999; 276: E196-204.
- 67) Aoki K, Tajima K, Taguri M, et al. Effect of dehydroepiandrosterone (DHEA) on Akt and protein kinase C zeta (PKC ζ) phosphorylation in different tissues of C57BL/6, insulin receptor substrate (IRS) 1 (-/-), and IRS2 (-/-) male mice fed a high-fat diet. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016; 159: 110-120.