

토끼에서 알파 환원효소억제제 (5-alpha Reductase Inhibitor)의 단기투여가 음경해면체 및 정낭조직의 수축이완과 정액성상에 미치는 영향: 예비연구

¹서울의료원 비뇨기과, ²중앙대학교병원 비뇨기과, ³(주)바이오컬쳐

이신영¹ · 하문수² · 응웬 하이박² · 이주형³ · 이장희³ · 명순철² · 김세철²

The Effects of 5-alpha Reductase Inhibitor on Contraction of Erectile Tissue and Secretion of Seminal Fluid in Male Rabbits: Preliminary Study

Shin Young Lee¹, Moon Soo Ha², Hoai Bac Nguyen², Joo Hyoung Lee³,
Jang Hee Lee³, Soon Chul Myung², Sae Chul Kim²

Department of Urology, ¹Seoul Medical Center, ²Chung-Ang University
College of Medicine, Seoul, ³Bioculture, Cheonan, Korea

= Abstract =

Purpose: Adverse sexual experiences such as erectile dysfunction (ED), loss of libido, and ejaculation disorders have been consistent side effects of 5-alpha reductase inhibitors (5ARI). The aim of this study was to evaluate the effects of 5ARI (finasteride) treatment on semen parameters and contraction of the corpus cavernosum and seminal vesicles in male rabbits.

Materials and Methods: Adult male New Zealand White rabbits (n=10) were randomized into 2 groups: finasteride-treatment (5ARI) group and vehicle-treatment (control) group. The 5ARI group received daily oral finasteride (10 mg/day) by gavage for 4~6 weeks, and the control group received the same concentration of the vehicle. The semen volume and semen parameters between the 2 groups were compared; thereafter, contraction or relaxation responses of smooth muscle strips of the corpus cavernosum and seminal vesicles were observed in an organ bath.

Results: Semen magnesium (14.2 vs 5.1 mg/dl) and protein (2.2 vs 1.6 g/dl) concentrations were significantly lower in the 5ARI group than in the control group. The concentrations of other parameters such as electrolytes (Na/K/Cl), fructose, and citrate did not differ between the 2 groups. The contractile responses to norepinephrine (NE) significantly increased in the 5ARI group compared to the control group and the relaxation responses to acetylcholine (ACh) or sodium nitroprusside (SNP) also increased in the 5ARI group. The contractile responses of the seminal vesicular strips to NE significantly decreased in the 5ARI group compared with the control group.

Conclusions: The results suggest that finasteride may decrease contraction of seminal vesicle tissue and alter semen parameters. The effect of finasteride on erectile tissue was double-faced; enhancing both contraction and relaxation. Further study is needed in this respect.

Key Words: 5-alpha reductase inhibitors, Erectile dysfunction, Ejaculation, Rabbits

접수일자: 2011년 2월 15일, 수정일자: 2011년 3월 24일, 게재일자: 2011년 3월 29일
교신저자: 김세철, 중앙대학교병원 비뇨기과, 서울시 동작구 흑석동 224-1 ☎ 156-755

Tel: 02-6299-1785, Fax: 02-6294-1406, E-mail: saeckim@unitel.co.kr

*본 연구는 보건복지가족부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임 (A085138, A091333).

서 론

전립선비대증은 비대된 전립선의 요도압박과 전립선 간질, 피막, 방광경부 등에 분포하는 평활근의 수축에 의해 하부요로 증상을 유발한다. 이러한 평활근을 이완시키는 알파아드레날린수용체차단제는 빠른 증상개선효과를 가져 전립선비대증의 약물치료에 가장 많이 쓰이고 있으나 전립선 자체의 성장을 억제하지는 못하는 반면, 5-알파 환원효소억제제 (5 α -reductase inhibitor, 5ARI)인 finasteride와 dutasteride는 testosterone이 DHT로 전환되는 것을 차단하는 작용을 하여 전립선의 과성장을 억제하고 전립선 용적을 감소시킨다.^{1,2} 5ARI는 중등도의 증상이 있거나 전립선촉지검사에서 전립선비대가 있는 환자들의 50% 이상에서 급성요폐와 전립선비대증에 대한 수술 가능성을 줄일 수 있다.³ 그러나 성욕감퇴, 발기장애 및 사정장애의 부작용 발생률이 각각 2.6~5.0%, 5.0~9.0%, 1.5~2.1%로 보고되고 있으며,^{3,5} 전립선비대증으로 5ARI를 복용하는 환자는 거의 모두가 50세 이후이므로 이미 성기능이 약해진 경우가 많아 5ARI 복용에 의한 성기능 감퇴를 제대로 인지하지 못하는 경우도 많이 있다.

5ARI에 의한 성기능장애는 복용 첫 3개월에 가장 많이 나타나지만 계속 복용하면서 성기능 회복과 함께 성기능장애를 호소하는 비율이 서서히 감소하므로 의사가 복용 전 성기능장애 발생 가능성에 대한 설명 후 환자의 심리적 불안에서 비롯되는 'nocebo' 현상으로도 설명되어 왔다.⁶ 5ARI는 혈중 DHT 농도를 약 70~90% 감소시키지만 성욕과 발기능 및 정액생산에 필수 호르몬인 testosterone 농도를 약 20% 증가시킨다.⁷ 따라서 5ARI 복용 시 혈중 testosterone치가 증가하는데도 모든 성기능이 감소하는 것은 DHT가 성기능에 관여한다는 것을 시사한다. 또한 Cukierski 등⁸은 수컷 흰쥐 (rat)에게 80 mg/kg/day의 고용량의 finasteride를 투여 후 정액생산 저하로 인한 가임력 감소를 보고하였다. 현재까지의 5ARI를 사용한 동물실험들은 전립선의 크기나 분비기능 감소, 혈중 DHT의 감소에 주로 초점을 맞춰 진행되어 왔으며, 정낭 및 발기조직의 수축력 변화를 확인한 연구는 아직 없는 실정이다. 본 연구에서는 'nocebo' 현상을 일으킬 수 없는 동물 중 정액 및 발기조직추출을 위해서 상대적으로 사이즈가 크면서 실험실 내에서 사육과 교미가 가능한 토

끼를 선택하여 5ARI의 복용이 발기 및 정낭조직과 정액성상에 미치는 영향을 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 5ARI의 투여

실험 동물은 체중 3.5 kg 전후의 수컷 New Zealand white rabbit [(주)샘타코 바이오 코리아, 오산, 한국]을 플라스틱 케이지에 1마리씩 넣은 뒤 정수된 식수와 사료를 자유롭게 먹으면서 진행하였다. 총 10마리를 5마리 5ARI투여군, 5마리 대조군으로 나누어 5ARI투여군에게 5ARI (Finastar 원료, 중외제약, 서울, 한국)를 10 mg/kg의 농도로 에탄올 및 증류수에 녹여 4~6주간 gavage를 통해 경구로 투여하였다. 대조군 토끼는 gavage를 통해 같은 농도의 에탄올 및 증류수를 투여하였다.

2. 정액의 추출 및 비교

암컷 토끼를 사용하여 실험토끼들을 발정시킨 후 사정하기 바로 전에 인공질 (바이오컬쳐, 천안, 한국)을 삽입하여 약물 투여 전 3일 간격으로 3회, 4~6주의 약물 투여 중 3일 간격으로 3회 정액을 채취하였다. 정액량과 정액 내 단백질, 알부민, 마그네슘 (Mg), 전해질 (Na/K/Cl), 과당 (fructose), 구연산 (citrate)의 농도를 측정하였으며, 정자의 활력 및 농도를 비교분석하였다.

3. 실험동물 희생 및 조직 적출

약물 투여 및 정액채취를 끝낸 토끼들에게 urethane (1 g/kg)을 복강 내로 주사하여 마취시킨 후 경동맥을 절제하여 실험 즉시 사시켰다. 토끼 음경해면체 및 정낭을 적출한 뒤 100% 산소로 포화된 생리적 용액 내에서 2×2×8 mm 크기의 음경해면체 및 정낭절편을 만들었다. 토끼 한 마리당 음경해면체, 정낭 각각 4개씩의 절편을 만들었으며, 통계처리에 사용된 n수는 절편의 수를 기준으로 하였다.

4. 수축력 실험 (Organ bath study)

절편을 용량 25 ml의 실험용기에 옮긴 후 등장성 장력변환기 (Isometric force transducer 52-9545, Harvard Apparatus Co., Edenbridge, UK)에 연결하고, 이 때 발생한 신호를 디지털-아날로그 신호 변환기 및 증폭기 (Power-Lab 4SP, ADI instruments, Sydney,

Australia)를 사용하여 컴퓨터 (IBM-PC, pentium 4)에 기록 저장하였다. 실험조건으로는 37°C의 항온에서 조직절편에 2 g의 안정장력을 준 상태로 혼합가스 (95% 산소와 5% 이산화탄소)를 공급하였다. 수술로 인한 손상을 회복시키고 대사 물질의 축적을 피하기 위하여 실험용액인 생리용액을 매 30분마다 바꾸어주면서 2시간 이상 휴식을 취한 후 수축력을 측정하였다. 생리적 용액의 조성은 NaCl 116 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 1 mM, NaHCO₃ 24 mM, glucose 11 mM이며 pH는 NaOH를 이용하여 7.4로 적정 (titration)하여 사용하였다. 음경해면체 절편은 norepinephrine (NE) 10⁻⁵ M에 대한 수축반응의 변화를 관찰하고, NE 10⁻⁵ M로 수축시킨 후 내피세포 의존성 혈관확장제인 acetylcholine (ACh)과 일산화질소 (NO) 공여자이며 내피세포 비의존성 혈관확장제인 sodium nitroprusside (SNP)에 대한 농도의존적인 이완반응을 관찰하였다. 정낭절편에서는 5ARI투여군과 대조군에서 NE, ACh에 대한 농도의존적 (10⁻⁸ M~10⁻⁴ M) 수축반응의 변화를 관찰하고, 고농도의 potassium (KCl 70 mM)에 대한 수축반응의 변화를 비교분석하였다.

5. 약제

토끼에게 먹인 5ARI는 finasteride로 중외제약 (Choongwae Finastar 원료)에서 공급받아 사용하였으며, 실험에 이용된 다른 약제들은 모두 Sigma Chemical Co. (St.Louis, USA)에서 구입하였다.

6. 결과 분석

정액성상 및 정액양에 대한 분석은 SPSS version 12.0을 이용하여 윌콕슨 부호 순위 검증방법 (Wilcoxon Signed Rank Test)을 사용하였으며, p값이 0.05 미만인 경우에 통계학적 의미가 있는 것으로 판단하였다. 발기조직 및 정낭 절편의 수축 및 이완에 대한 비교는 Mann-Whitney U test를 사용하였고, p값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 의미 있는 것으로 판정하였다.

결 과

5ARI투여군의 정액 내 Mg 및 단백질 농도는 대조

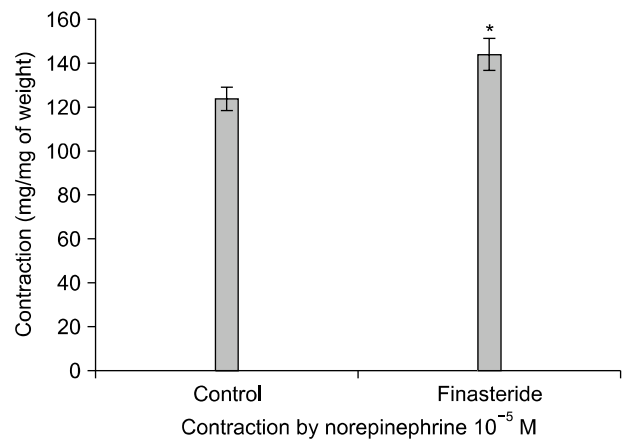


Fig. 1. Comparison of contraction by norepinephrine 10⁻⁵ M on rabbit corpus cavernosal strip according to finasteride medication (n=12, Asterisk indicates p-value is <0.05). Error bars indicate mean± standard error.

Table 1. Comparison of semen parameter according to finasteride medication

		Protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	Mg (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	Fructose (mg/dl)	Citrate (g/l)
Control group	Pre-medication	2.1±0.8	0.7±0.3	10.3±8.1	172±11.0	20±13.7	88±33.6	868±368.7	3.51±1.6
	Poste-medication	2.2±0.6	0.8±0.2	11.8±8.1	151.3±12.2	24.7±5.0	71.3±7.3	1,569±642.7	5.64±0.8
5ARI group	Pre-medication	2.2±0.5	0.7±0.2	14.2±7.5	182±19.9	16±4.9	95±25.9	707±266.3	2.5±1.8
	Post-medication	1.6±0.5*	0.5±0.2	5.1±3.2*	170.6±15.5	19.4±3.8	88.3±24.4	2,028±981.0	5.16±0.9
		Sperm viability (%)				Sperm concentration (10 ⁸)			
Control group	Pre-medication	88.3±5.8				4.8±2.8			
	Post-medication	83.3±15.7				2.0±0.9			
5ARI group	Pre-medication	85.0±5.0				6.5±2.6			
	Post-medication	80.7±12.1				2.9±2.1			

Data expressed mean±SD (standard deviation). *p<0.05.

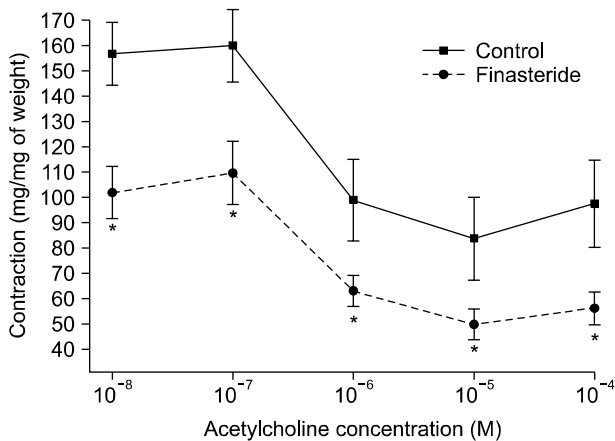


Fig. 2. Comparison for the effect of finasteride medication on rabbit corpus cavernosus strips relaxation in an acetylcholine dose-dependent manner. The preparation were pre-constricted with 10^{-5} M norepinephrine (n=12, Asterisk indicates p-values are <0.05). Error bars indicate mean±standard error.

군에 비하여 유의하게 감소하였으며, Na/K/Cl 및 과당, 구연산의 농도변화는 대조군과 차이를 보이지 않았다 (Table 1). 정액량은 대조군/5ARI투여군 모두에서 약물투여 전부터 정액량이 적어 (<0.5 ml) 육안적 비교가 어려웠으며, 정자 활력 및 농도는 대조군과 5ARI투여군 모두에서 감소하여 약물투여에 따른 영향은 확인되지 않았다 (Table 1).

음경해면체조직에서는 5ARI투여군에서 NE 10^{-5} M에 대한 수축반응이 대조군보다 유의하게 증가되었으며 ($p < 0.05$) (Fig. 1), ACh과 SNP에 대한 농도의존적 이완반응 또한 대조군보다 유의하게 증가되었다 ($p < 0.05$) (Fig. 2). 정낭조직에서는 5ARI투여군에서 NE에 의한 농도의존적 수축이 대조군보다 의미있게 감소되었으나 ($p < 0.05$) (Fig. 3), ACh, KCl 70 mM에 의한 수축반응은 대조군과 유의한 차이를 보이지 않았다.

고 찰

지금까지 finasteride를 투여한 연구는 주로 흰쥐에게 1 mg~80 mg/kg/day의 농도로 3주에서 3~4개월로 다양한 기간 동안 주사하거나 먹이는 방법이 사용되어 왔다. Cukierski 등은 수컷 흰쥐에게 finasteride를 복용시킨 후 사람의 정액에 해당하는 copulatory plug의 배출저하로 인한 가임력 감소를 보고하였으나 80 mg/kg/day의 고용량을 사용하였으며,⁸ Iguer-Ouada와 Verstegen은 개에게 1 mg/kg의 finas-

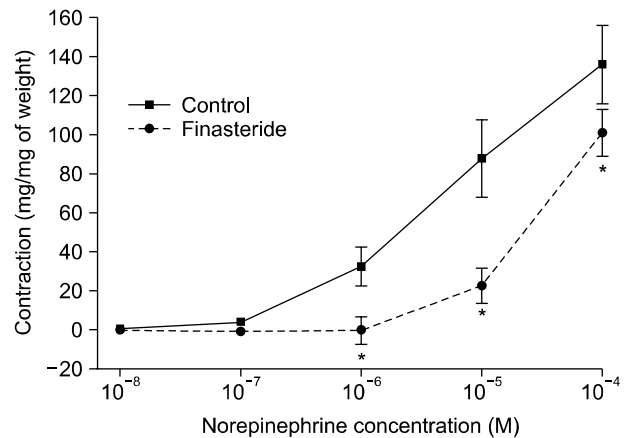


Fig. 3. Comparison for the effect of finasteride medication on rabbit seminal vesicle strips contraction in a norepinephrine dose-dependent manner (n=12, Asterisk indicates p-values are <0.05). Error bars indicate mean±standard error.

teride를 21주 동안 투여한 후 전립선의 분비액 감소로 인한 정액량 감소와 이로 인한 정액내 정자농도 증가를 보고하였다.⁹ 본 연구에서는 사람에서의 일반적인 5 mg/day보다는 고용량이지만, 동물실험에서 가장 흔히 사용되는 농도인 10 mg/kg/day로 4~6주간 복용시켰다.

정액량에 대한 연구에서는 토끼의 정액량이 너무 적어 (<0.5 ml) 5ARI투여군과 대조군에서 약물투여전과 후의 정액량 변화를 육안적으로 비교하기가 어려웠다. 약물투여 후 두 군 모두에서 정자의 활력과 농도가 감소하였던 것은 시험약물 및 증류수를 gavage로 투여받으면서 실험동물이 받은 스트레스 때문이거나 함께 투여된 에탄올에 의한 영향 때문으로 추정된다.

사람의 정액 단백질에는 주로 정낭에서 분비되는 것으로 알려진 semenogelin이 가장 고농도로 존재하며, 이외에 전립선특이항원 (PSA)을 포함한 kallikrein, 전립선특이단백질 (PSP-94) 등이 존재한다.¹⁰⁻¹² Semenogelin은 남성호르몬의 조절을 받아 정낭에서 분비되며 정액을 응고시키고, 수정능력과 자궁 내에서의 정자 활동성에 관여한다고 알려져 있다.¹¹ 반면 human kallikrein 3로 알려진 PSA는 주로 전립선에서 분비되며, semenogelin을 분해시킨다.¹⁰ Mg은 정액 내 고농도로 존재하며,¹³ 에너지 대사에 중요한 공동인자 (cofactor)로서 정자 운동성에 중요한 기능을 담당하며, 정낭분비기능의 표지자 (marker)로 고려된다. 따라서 본 연구에서 토끼의

정액량 자체가 적어 약물 투여 후에 정액량의 정확한 변화를 직접 측정할 수는 없었으나, 정액 내 단백질 및 Mg 농도의 감소는 정낭 및 전립선의 분비 기능 약화와 관련이 있을 것으로 생각한다.

인체에서 정낭의 수축유발은 정관과 마찬가지로 주로 α_1 -아드레날린성 수용체를 통해 작용하는 것으로 알려져 있으며, 일부 실험동물에서는 푸린성 수용체도 함께 관여하는 것으로 알려져 있다.^{14,15} Gladkova¹⁶에 따르면 성욕, 동물에서의 구애행동 등의 성적매력 (sex appeal)은 주로 testosterone이 담당하고, 사정기능은 주로 DHT에 의해 조절된다고 한다. 본 연구에서 5ARI투여군의 정낭 조직에서 NE에 의한 수축이 저해되고, 정액 내 단백질 및 Mg의 농도가 감소한 것은 5ARI의 복용이 사정기능의 약화 및 정액량 감소와 정액성상의 변화를 유발할 가능성이 있음을 시사한다.

5ARI의 복용은 음경해면체 조직에서 NE에 의한 수축을 증가시켰으나, ACh 및 SNP에 의한 이완을 증가시키는 양면성을 보였다. 동물실험결과에 따르면 testosterone은 nitric oxide synthase (NOS)의 활성화 등을 통해서 음경이나 관상동맥의 혈관을 확장시킬 수 있다. 거세한 쥐 음경의 NOS 활성도는 45% 감소되어 있고, testosterone을 주면 이 같은 감소가 예방된다.¹⁷ 또한 거세된 백서의 음경해면체에서 testosterone을 복용시키면 음경해면체의 이완이 증가된다.¹⁸ 거세된 쥐에 testosterone과 finasteride를 함께 투여 시 전기자극에 의한 발기반응이 감소하여 DHT도 음경발기에 중요한 작용을 하고 있음이 증명되었으며,¹⁹ Park 등²⁰은 finasteride 복용 후 NOS activity와 nNOS mRNA 양이 감소하여 DHT가 testosterone보다 강력한 작용을 한다고 주장하였다. 그러나 finasteride의 복용은 혈청 testosterone 농도를 증가시키며,²¹ Waldkirch 등²²은 음경해면체를 NE로 수축시킨 뒤 testosterone과 DHT에 의한 relaxation 효과를 보았는데, 통계적으로 의미가 있는지는 확인되지 않으나 testosterone이 DHT보다 더 강력한 이완효과를 보였다. 또한 5ARI는 전립선의 기질조직 remodeling과 평활근의 dedifferentiation을 유도하지만,²³ 음경조직에 대해서는 다양한 방향으로 작용할 것으로 예측되고 있다.²⁴ 따라서 5ARI 복용에 의해 NE에 의한 수축이 증가되기는 하지만 ACh 및 SNP에 의한 이완 또한 증가되는 양면성을 규명하려면 추가연구가 필요할 것이다.

본 연구는 5ARI가 정액생산 및 정낭과 발기조직

에 미치는 영향이 있는지 알아보기 위한 예비연구로서 총 실험동물 수가 10마리로 적었으나, 실제 정액성상의 비교에서는 약물투여 전후 각각 3번에 걸쳐 정액을 받았으며, 조직의 수축실험은 1마리당 2~4개의 조직절편을 채취할 수가 있어 통계처리에는 문제가 없었다. 그러나 실제 정액량이 너무 적어 5ARI가 정액량에 미치는 영향을 정확히 판단하지 못하였고, 채취한 혈액에서 testosterone 및 DHT의 농도를 측정하고자 하였으나, 토끼에서 사용할 수 있는 진단 kit가 상용화된 것이 없어 불가능하였던 점이 본 연구의 제한점이다.

결론

5ARI 투여 후 토끼 정낭 조직에서 수축이 저해되고, 정액 내 단백질 및 Mg 농도가 감소하여 5ARI가 사정기능의 약화 및 정액량의 감소, 정액성상의 변화를 유발할 가능성이 있다. 그러나 음경해면체 조직에서는 5ARI 투여에 의해 수축 및 이완반응이 모두 증가되어 발기력에 미치는 영향에 대해서는 추가 생체 내 실험이 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

- 1) Gormley GJ. Evaluation of men on finasteride. *Semin Urol Oncol* 1996;14:139-44
- 2) Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology* 1996;48:398-405
- 3) McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL, et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *New Engl J Med* 1998;338:557-63
- 4) Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Brawer MK, Dixon CM, Gormley G, et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *New Engl J Med* 1996;335:553-9
- 5) Marberger MJ. Long-term effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Urology* 1998;51:677-86

- 6) Mondaini N, Gontero P, Giubilei G, Lombardi G, Cai T, Gavazzi A, et al. Finasteride 5 mg and sexual side effects: how many of these are related to a no-cebo phenomenon? *J Sex Med* 2007;4:1708-12
- 7) Gormley GJ, Stoner E, Rittmaster RS, Gregg H, Thompson DL, Lasseter KC, et al. Effects of finasteride (MK-906), a 5 alpha-reductase inhibitor, on circulating androgens in male volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1136-41
- 8) Cukierski MA, Sina JL, Prahalada S, Wise LD, Antonello JM, MacDonald JS, et al. Decreased fertility in male rats administered the 5 alpha-reductase inhibitor, finasteride, is due to deficits in copulatory plug formation. *Reprod Toxicol* 1991;5:353-62
- 9) Iguer-Ouada M, Verstegen JP. Effect of finasteride (Proscar MSD) on seminal composition, prostate function and fertility in male dogs. *J Reprod Fertil Suppl* 1997;51:139-49
- 10) Armbruster DA. Prostate-specific antigen: Biochemistry, analytical methods, and clinical application. *Clin Chem* 1993;39:181-95
- 11) Malm J, Hellman J, Magnusson H, Laurell CB, Lilja H. Isolation and characterization of the major gel proteins in human semen, semenogelin I and semenogelin II. *Eur J Biochem* 1996;238:48-53
- 12) Veltri R, Rodriguez R. Molecular Biology, Endocrinology, and Physiology of the Prostate and Seminal Vesicles. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh urology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2007;2677-726
- 13) Umeyama T, Ishikawa H, Takeshima H, Yoshii S, Koiso K. A comparative study of seminal trace elements in fertile and infertile men. *Fertil Steril* 1986; 46:494-9
- 14) Aumüller G, Riva A. Morphology and functions of the human seminal vesicle. *Andrologia* 1992;24:183-96
- 15) Driessen B, Bultmann R, Goncalves J, Starke K. Opposite modulation of noradrenaline and ATP release in guinea-pig vas deferens through prejunctional beta-adrenoceptors: evidence for the beta 2 subtype. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1996;353:564-71
- 16) Gladkova AI. The regulation of male sexual behavior by the sex hormones. *Usp Fiziol Nauk* 1999;30: 97-105
- 17) Hong JH. Endocrinologic erectile dysfunction. In: Korean society for sexual medicine and andrology. *Textbook of andrology*. 2nd ed. Seoul: Koonja; 2010;239-46
- 18) Li Z, Wang YX, Zheng S, Xiang ZQ, Han YF. The effects of testosterone undecanoate on relaxation of rat corpus cavernosum smooth muscle in vitro. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2002;8:130-3
- 19) Lugg JA, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Dihydrotestosterone is the active androgen in the maintenance of nitric oxide-mediated penile erection in the rat. *Endocrinology* 1995;136:1495-501
- 20) Park KH, Kim SW, Kim KD, Paick JS. Effects of androgens on the expression of nitric oxide synthase mRNAs in rat corpus cavernosum. *BJU Int* 1999;83: 327-33
- 21) Roehrborn CG, Lee M, Meehan A, Waldstreicher J; PLESS Study Group. Effects of finasteride on serum testosterone and body mass index in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003;62:894-9
- 22) Waldkirch E, Uckert S, Schultheiss D, Geismar U, Bruns C, Scheller F, et al. Non-genomic effects of androgens on isolated human vascular and non-vascular penile erectile tissue. *BJU Int* 2008;101: 71-5
- 23) Corradi LS, Goes RM, Carvalho HF, Taboga SR. Inhibition of 5-alpha-reductase activity induces stromal remodeling and smooth muscle de-differentiation in adult gerbil ventral prostate. *Differentiation* 2004; 72:198-208
- 24) Traish AM, Goldstein I, Kim NN. Testosterone and erectile function: from basic research to a new clinical paradigm for managing men with androgen insufficiency and erectile dysfunction. *Eur Urol* 2007; 52:54-70