

이차성 성선기능저하증 남성에서 테스토스테론 치료가 복부 내장지방과 심혈관질환 위험인자에 미치는 영향

서울대학교 의과대학 내과학교실

홍의실 · 김성연 · 최영주 · 김상완 · 신찬수 · 박경수 · 장학철 · 김성연 · 조보연 · 이흥규

The Effects on Visceral Fat and Cardiovascular Risk Factors of Testosterone Replacement in Secondary Hypogonadal Men

Eui Sil Hong, Sung Yeon Kim, Young Ju Choi, Sang Wan Kim, Chan Soo Shin, Kyong Soo Park, Hak Chul Jang, Seong Yeon Kim, Bo Youn Cho, Hong Kyu Lee

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background: Increased body fat, abdominal obesity and insulin resistance are important clinical features in hypogonadal men. Several studies have demonstrated that a low testosterone concentration in men is associated with coronary heart disease, visceral obesity and insulin resistance. In this study, the effects of testosterone replacement therapy on the abdominal visceral fat and cardiovascular risk factors in hypogonadal men were investigated.

Methods: We selected 26 men with secondary hypogonadism (mean serum testosterone \pm SD 0.39 ± 0.57 ng/mL), who were then treated with testosterone for 12 months. We measured the body composition, including the abdominal visceral fat area by abdominal CT at the L4 level, both before and 12 months after treatment, and the lipid profile, fasting plasma insulin, HOMA-IR and the serum homocysteine, CRP and IL-6 before and 6, 12 months after treatment.

Results: With respect to the body composition, the lean body mass had significantly increased 12 months after treatment ($P = 0.002$), but there were no significant changes in the body fat mass and abdominal visceral fat area. There was a trend toward a decreased fasting plasma insulin and HOMA-IR, but this did not reach statistical significance. The total cholesterol had decreased significantly at 12 months ($P = 0.04$) and the HDL cholesterol decreased significantly over the course of study ($P = 0.02$). There were no significant changes in the serum homocysteine, CRP and IL-6 after treatment.

Conclusions: After 12 months testosterone replacement therapy in the 26 men with hypogonadism, the lean body mass had increased significantly, but there was no significant change on the abdominal visceral fat during the treatment period. Testosterone replacement had deleterious effect on HDL cholesterol, but not significant effects on insulin resistance and the serum homocysteine, CRP and IL-6. These results suggest that testosterone replacement therapy may have a few adverse effects on cardiovascular diseases in hypogonadal men. However, it will be necessary to examine the long-term effects of testosterone replacement on the incidence of cardiovascular events as well as the cardiovascular risk factors in men with hypogonadism (J Kor Soc Endocrinol 20:252~260, 2005).

Key Words: Hypogonadal men, Testosterone replacement, Visceral fat, Cardiovascular risk factors

접수일자: 2005년 2월 14일

통과일자: 2005년 5월 11일

책임저자: 김성연, 서울대학교 의과대학 내과학교실

* 본 연구는 서울대학교병원 일반연구비(04-2001-013-0)의 지원에 의해 수행되었음.

서 론

남성 성선기능저하증은 다양한 임상양상을 보일 수 있으며 사춘기 이후에 발생한 경우에는 주로 체지방 증가, 제지방 근육량 감소, 골밀도 감소, 리비도(libido) 감소, 발기부전, 정자결핍증 또는 무정자증, 집중력장애, 정서 장애, 고환 크기 감소 등이 나타난다. 남성 성선기능저하증 환자에서 테스토스테론 보충치료는 환자의 삶의 질과 성기능을 향상시키며, 제지방 근육량을 증가시키고 체지방을 감소시키며 골밀도를 향상시키는 등 체구성 성분에 유익한 효과가 있는 것으로 보고되고 있다[1~5].

남성은 비슷한 연령의 폐경기 전 여성에 비해 죽상경화성 혈관질환 즉 관상동맥질환과 뇌졸중의 이환율과 사망률이 높으나 폐경 후 여성과 비교시 위험률의 차가 적어지는 것으로 알려져 있다[6]. 이런 성별에 따른 위험률 차이가 여성에서는 에스트로겐의 항죽상경화성 효과에, 남성에서는 테스토스테론의 영향에 기인한 것으로 생각하였다. 따라서 남성에서 테스토스테론 보충치료가 심혈관질환의 위험성을 높일 것이라는 우려가 있었다. 하지만 지난 십여 년간의 연구를 종합해보면 테스토스테론과 관상동맥질환 사이에 양의 상관관계를 증명한 연구는 없었으며 오히려 낮은 테스토스테론 농도가 남성에서 관상동맥질환을 포함한 심혈관질환과 연관성이 있다고 보고하고 있다[7~10]. 더욱이 남성 성선기능저하증 환자들은 체지방 증가, 인슐린저항성 증가, 이상지혈증 등 심혈관질환 위험인자들을 동반하고 있어 이들에게서 심혈관질환의 이환율과 사망률은 중요한 관심사가 되고 있다. 따라서 테스토스테론 농도와 심혈관질환 위험인자들의 관계를 규명하고 테스토스테론 치료의 심혈관질환 위험인자에 미치는 영향을 알아보는 것은 임상적으로 중요하다. 현재까지 성선기능저하증 남성에서 테스토스테론 치료가 심혈관질환에 미치는 영향은 다양하게 보고되고 있어 결론이 나지 않은 상태이다. 대표적인 위험요소인 혈중지질에 미치는 영향을 보면 HDL 콜레스테롤은 변화 없거나 낮아지며 총 콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤에 대한 결과는 다양하다[11]. 또한 몇몇 연구에서 심혈관질환의 비전형적인 위험인자인 혈중 homocysteine과 혈중 CRP, TNF- α 및 IL-6와 같은 염증성 인자에 대한 테스토스테론 치료 효과를 다양하게 보고하고 있다[12~15].

남성에서 복부 비만은 테스토스테론과 성호르몬결합글로불린의 농도 감소와 밀접하게 관련이 있으며[16~18] 남성 성선기능저하증 환자의 대표적 임상상이 체지방 증가, 특히 복부 비만으로 나타나는 것은 이것을 뒷받침하고 있다. 복부 비만은 심혈관질환의 위험 인자인 인슐린저항성, 당불내성, 고혈압, 혈중 지질이상과 관련이 있으며 따라서 높은 심혈관질환 사망률과 연관이 있는 것으로 알려져 있다[19]. 특히 복부 지방 중 내장지방이 이런 위험인자를 높이는데 직

접적으로 연관이 있는 것으로 알려져 있다. 남성 성선기능저하증 환자에서 테스토스테론 치료시 체지방이 감소한다는 것은 잘 알려져 있지만 테스토스테론 치료가 복부 내장지방에 미치는 영향에 대한 연구는 많지 않다.

본 연구는 이차성 성선기능저하증 남성 환자에서 테스토스테론 보충치료가 복부 내장지방을 포함한 체구성 성분에 어떤 영향을 미치는지를 알아보고자 시행하였다. 또한 심혈관질환에 미치는 영향을 알아보기 위해 혈중 지질, 인슐린저항성에 대한 영향, 그 외 비전형적인 심혈관질환 위험인자인 혈중 homocysteine, CRP 및 IL-6 등에 대한 영향에 대해서도 알아보았다.

대상 및 방법

1. 대상

성선기능저하증(평균 테스토스테론 농도 0.39 ± 0.57 ng/mL)으로 진단받은 남자 환자 26명(연령: 20~68세, 평균 43.9 ± 12.4 세)을 대상으로 연구가 시행되었다. 성선기능저하증의 진단은 2회 이상 아침에 측정한 혈중 테스토스테론 농도가 2.5 ng/mL 미만이며 성기능의 저하를 보이는 경우로 하였다. 대상 환자들은 모두 이차성 성선기능저하증 환자이며 이들의 기저 질환은 Table 1에 나타내었다. 환자들 중 당류코르티코이드를 복용하는 환자는 23명(88%), 티록신을 복용하는 환자는 22명(85%)이었으며 성장호르몬을 투여하고 있는 환자는 1명이었다. 환자들 중에서 전립선암이나 중증의 전립선 비대증과 같이 테스토스테론 치료에 의해 악화될 수 있는 질환을 가진 경우는 없었다.

대상 환자들에게 12개월 동안 테스토스테론 치료를 하였다. 22명의 환자는 경구용 테스토스테론(testosterone undecanoate, Andriol®, Organon)을 1일 120 mg 내지 160 mg을 복용하였고, 4명의 환자는 주사용 테스토스테론(testosterone enanthate, Delatestryl®)을 3주 내지 4주마다 200 mg씩 근육주사 하였다.

2. 체구성 측정

치료 전과 치료 후 6, 12개월째 bioelectric impedance analyzer(Inbody 2.0, Biospace CO.Ltd)를 이용하여 체질

Table 1. Underlying Diseases of Study Subjects

Diagnosis	Number
Pituitary Adenoma and its treatment	15
Craniopharyngioma	5
Germ cell Tumor	4
Rathke's cleft cyst	1
Idiopathic	1
Total	26

Table 2. Body Anthropometric Data of 26 Men with Hypogonadism Before and After Testosterone Replacement for 12months (mean \pm SD)

	pretreatment	6 months	12 months
Body Mass Index (kg/m ²)	25.6 \pm 3.6	27.1 \pm 4.1	27.2 \pm 4.5
Waist to Hip ratio	0.92 \pm 0.05	0.93 \pm 0.01	0.93 \pm 0.06
Fat mass (kg)	20.8 \pm 6.0	22.1 \pm 7.7	21.9 \pm 8.0
Lean body mass (kg)	51.5 \pm 7.1	52.8 \pm 8.9	54.5 \pm 6.8*
Abdominal fat distribution (cm ²)†			
Total fat area	356.3 \pm 115.2		350.5 \pm 133.6
Visceral fat area	137.8 \pm 46.2		140.9 \pm 50.0
Subcutaneous fat area	218.5 \pm 102.9		203.4 \pm 77.4

* $P < 0.05$ † $n = 16$

Table 3. Metabolic Characteristics of 26 Men with Hypogonadism Before and After Testosterone Replacement for 12months (mean \pm SD)

	Pretreatment	6months	12months
Fasting glucose (mg/dL)	91.6 \pm 10.1	91.8 \pm 16.4	88.6 \pm 15.9
Fasting insulin (μ U/mL)	10.5 \pm 7.2	9.7 \pm 7.2	8.2 \pm 4.4
HOMA-IR (μ U/mL \times mmol/L)	2.40 \pm 1.71	1.92 \pm 1.47	1.84 \pm 1.13
Total cholesterol (mg/dL)	229.6 \pm 29.7	228.7 \pm 40.1	213.6 \pm 32.8*
Triglyceride (mg/dL)	217.9 \pm 96.0	220.8 \pm 136.7	185.4 \pm 73.4
HDL cholesterol (mg/dL)	45.2 \pm 8.6	41.6 \pm 9.8*	40.2 \pm 8.6*
LDL cholesterol (mg/dL)	134.1 \pm 33.5	143.4 \pm 36.1	135.2 \pm 33.9

*, $P < 0.05$

량지수, 체지방량, 제지방 근육량, 허리-둔부 둘레비 등 체 구성 성분들을 측정하였다. 복부 내장지방을 측정하기 위해 치료 전과 치료 후 12개월째 복부 CT (GE사 Genesis Highspeed)를 4번 요추 부위에서 시행하여 복부 총 지방과 피하지방 및 내장지방 단면적을 측정하였다. 이때 Hounsfield Unit가 -250~-50인 조직을 지방으로 간주하였다.

3. 인슐린저항성 및 혈중 지질 측정

인슐린저항성에 미치는 영향을 알아보기 위해 치료 전과 치료 후 6, 12개월째 공복 혈당과 혈중 인슐린 (BioSource INS-IRMA Kit)을 측정하여 인슐린저항성의 지표인 HOMA-IR (fasting insulin (mU/L) \times fasting glucose (mmol/L) / 22.5)를 구하였다. 혈중 지질은 공복시 혈중 총 콜레스테롤과 중성지방 및 HDL 콜레스테롤을 측정하였고 LDL 콜레스테롤은 혈중 중성지방이 400 mg/dL 미만인 경우에는 총 콜레스테롤 - (중성지방/5 + HDL 콜레스테롤) 공식에 의해 구하였으며, 만약 혈중 중성지방이 400 mg/dL 이상인 경우에는 혈중에서 직접 측정하였다.

4. 혈청 homocysteine, CRP 및 IL-6 측정

혈청 homocysteine, CRP 및 IL-6는 치료 전과 치료 후

6, 12개월째에 측정하였다. 혈청 homocysteine은 Abbott사의 automated immunoassay analyzer (AXSYM® system)로 측정하였다. 혈청 CRP는 Toshiba 200FR analyzer를 이용하여 latex immunoturbidimetry로 측정하였고 혈청 IL-6는 Pierce biotechnology사의 Endogen에서 나온 항체를 사용하여 ELISA로 측정하였다.

5. 활력 및 성기능 평가

활력 및 성기능의 평가는 환자가 내원할 때마다 질문을 통해 이루어졌으며 배뇨곤란, 빈뇨, 야간뇨 등 전립선비대증의 증상 유무에 대해서도 질문이 이루어졌다.

6. 부작용

혈중 전립선 특이 항원인 PSA는 치료 전과 치료 후 6, 12개월째 PSA-RIACT (CIS Biointernational, France)를 이용하여 방사면역측정법으로 측정하였다. 혈색소 및 헤마토크릿과 일반화학검사는 치료 전과 치료 후 6, 12개월째 측정하였다.

7. 통계 분석

모든 자료 값은 평균 \pm 표준편차로 표시하였고, 테스트

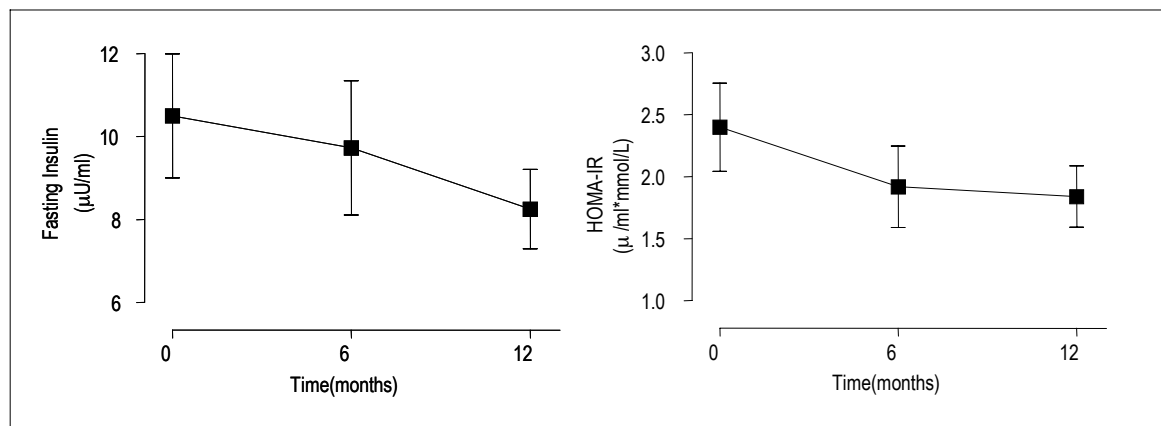


Fig. 1. Fasting insulin and HOMA-IR in 26 men with hypogonadism who were replaced with testosterone for 12months

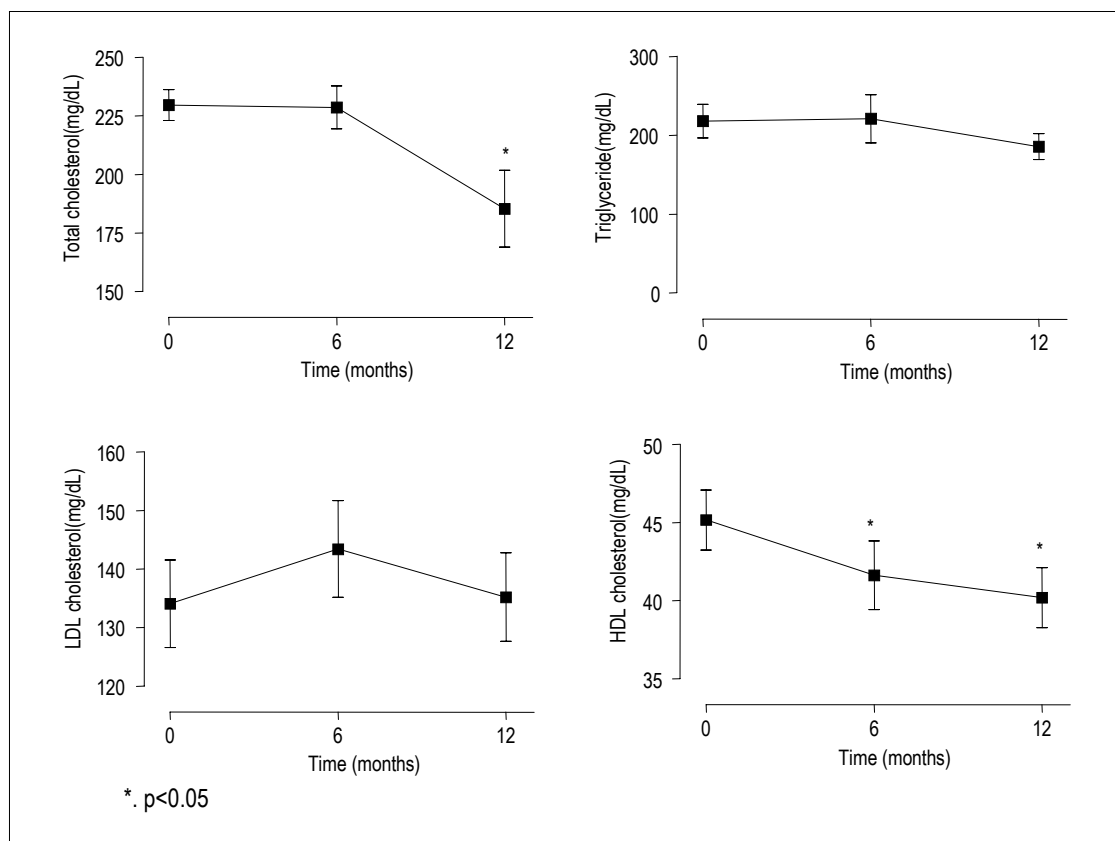


Fig. 2. Lipid parameters in 26 men with hypogonadism who were replaced with testosterone for 12months

스테론 치료 전 후의 비교는 대응표본 T 검정으로 비교하였다. 상관관계는 Spearman's rho를 사용하여 분석하였으며 $P < 0.05$ 일 때 통계학적 유의성을 인정하였다.

결 과

1. 체구성

환자들의 체지방 근육량은 치료 전에 비해 치료 12개월 후 유의하게 증가하였으나 (51.5 ± 7.1 vs 54.5 ± 6.8 kg, P

< 0.05) 체지방, 체질량지수, 허리-둔부 둘레비는 치료 전에 비해 치료 후 6, 12개월째 유의한 변화를 보이지 않았다 (Table 2). 복부 CT를 시행한 결과 치료 전후 복부 총 지방 면적, 내장지방 면적, 피하지방 면적에서는 유의한 변화가 관찰되지 않았다 (Table 2).

2. 인슐린저항성 및 혈중 지질

테스토스테론 치료 전후 공복시 혈당, 혈중 인슐린, HOMA-IR, 혈중 지질의 변화는 Table 3과 같다. 공복 혈중 인

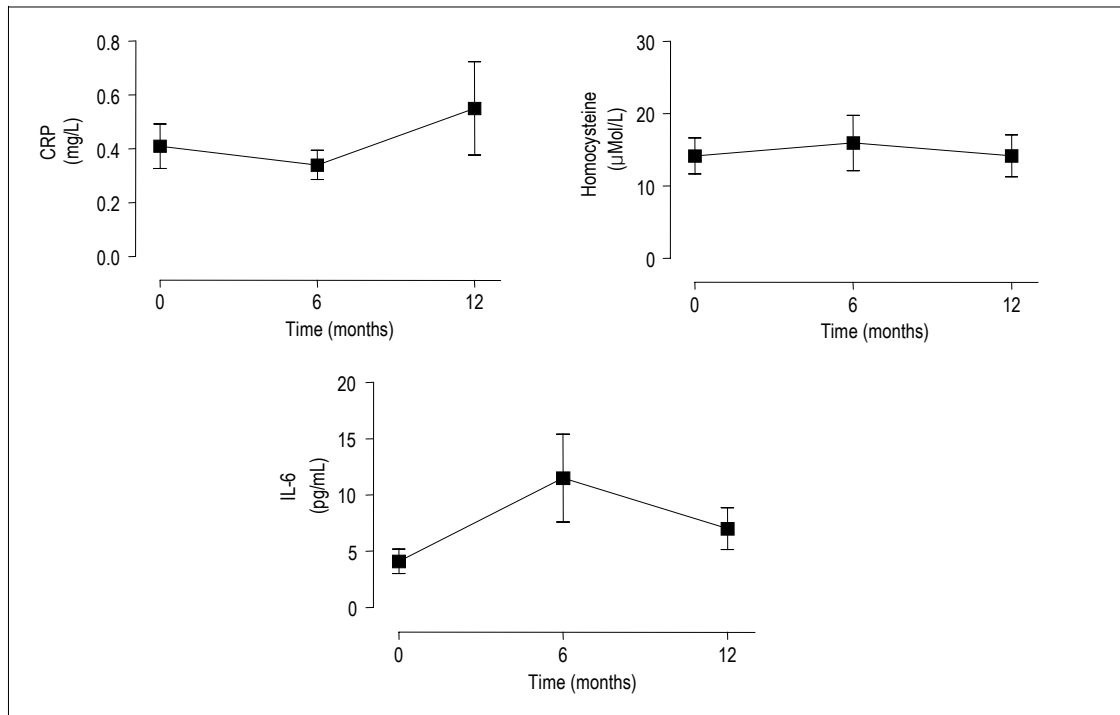


Fig. 3. Non-traditional cardiovascular risk factors in 26 men with hypogonadism who were replaced with testosterone for 12months

슐린과 HOMA-IR는 치료 전에 비해 치료 후 6, 12개월째 감소하였으나 통계적으로 유의하지 않았다(Fig. 1). 공복시 혈당, 혈중 인슐린, HOMA-IR은 체지방, 제지방 근육량, 체질량지수, 허리-둔부 둘레비, 복부 내장지방 면적 및 피하지방 면적과 상관관계를 보이지 않았다. 총 콜레스테롤은 치료 전에 비해 치료 후 12개월째 유의하게 감소하였고 (229.6 ± 29.7 vs 213.6 ± 32.8 mg/dL, $P < 0.05$) HDL 콜레스테롤은 치료 전에 비해 치료 6개월부터 유의하게 감소하여 이후 12개월까지 지속되었다(45.2 ± 8.6 vs 41.6 ± 9.8 , 40.2 ± 8.6 mg/dL, $P < 0.05$) (Fig. 2). 그 외 중성지방과 LDL 콜레스테롤은 치료 전후 유의한 변화를 보이지 않았다. 혈중 지질과 복부 내장지방 면적 및 피하지방 면적은 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

3. 혈청 homocysteine, CRP 및 IL-6

혈청 homocysteine, CRP 및 IL-6는 치료 전후 유의한 변화를 보이지 않았다(Fig. 3).

4. 활력 및 성기능 평가

환자들에 대해 매회 방문시 성기능과 삶의 질에 대한 질문을 하였을 때 모든 환자가 개선되었다고 대답하였으며 지속적인 투약을 원하였다.

5. 부작용

치료기간 동안 배뇨곤란, 빈뇨, 야간뇨 등 전립선비대증

의 증상을 호소하는 환자는 없었다. PSA는 치료 전과 치료 후 6개월, 12개월에 각각 0.8 ± 1.2 , 0.9 ± 0.9 , 0.8 ± 0.8 ng/mL로 측정되어 유의한 변화를 보이지 않았다. 혈색소 및 헤마토크릿은 치료 전에 비해 치료 후 6개월, 12개월에 각각 유의하게 증가하였다(혈색소 13.2 ± 1.5 vs 14.2 ± 1.6 , 14.7 ± 1.5 g/dL, $P < 0.01$, 헤마토크릿 38.3 ± 3.7 vs 42.0 ± 3.2 , $43.1 \pm 3.6\%$, $P < 0.001$). 그러나 혈색소 및 헤마토크릿의 증가로 인하여 투약 용량을 감량하거나 투약을 중단한 환자는 없었다. 그 외 일반화학적검사는 치료 전후 유의한 변화가 없었다.

고 찰

남성 성선기능저하증 환자는 성기능과 삶의 질이 저하될 뿐만 아니라, 체지방이 증가 하고 제지방 근육량 및 골밀도가 감소하는 등 체구성 성분에도 좋지 못한 결과가 나타난다. 낮은 테스토스테론 농도를 가진 남성의 체구성 성분 변화 중 가장 뚜렷한 소견은 체지방의 증가이며 몇몇 연구에서는 낮은 테스토스테론 농도가 인슐린저항성, 체질량지수, 허리-둔부 둘레비, 복부 비만과 유의한 상관관계가 있음을 보여주고 있다[20~26]. 복부 비만이 심혈관질환과 당뇨병에 있어서 독립적인 위험인자라는 것은 이미 잘 알려져 있으며 특히 복부 내장지방이 이런 위험을 높이는데 중요한 원인으로 알려져 있다. 남성 성선기능저하증 환자에서 체지방 증가되어 있고 비만환자가 많은 점 등을 고려하면 테스토스테

론 치료가 체지방과 복부 내장지방에 미치는 영향을 알아보는 것은 임상적으로 중요하다. 본 연구에서는 이차성 성선기능저하증 남성 환자를 대상으로 경구 및 근육 테스토스테론 치료하며 체구성 성분의 변화를 치료 전 후로 비교하였다. 환자들의 체질량지수, 허리-둔부 둘레비, 체지방은 치료 전후 유의한 변화가 없었으며 복부 CT를 시행하여 측정된 복부 총 지방 면적, 내장지방 면적, 피하지방 면적도 치료 전후 유의한 변화가 없었다. 체구성 성분 중 체지방 근육량은 치료 12개월째 유의하게 증가하여 이전의 연구결과에 부합하는 결과를 보였다. Seidell 등[27]은 23명의 중년 비만 남성에서 8개월간 테스토스테론 치료를 한 결과 복부 내장지방과 인슐린저항성이 감소되었다고 보고하여 테스토스테론 농도가 복부 비만과 인슐린저항성에 연관성 있음을 보여 주었다. 특히 이 연구에서 테스토스테론 치료 후 체질량이나 피하지방에 유의한 변화 없이도 내장지방이 감소한 소견을 보여 주어 테스토스테론 농도가 내장지방과 밀접한 관계가 있음을 보여주었다. Seidell 등의 연구와 본 연구 결과는 차이가 있는데 이는 본 연구가 이차성 성선기능저하증을 가진 환자를 대상으로 시행되어 대상 환자가 달랐으며 본 연구에서 주로 사용한 경구용 테스토스테론의 사용 용량이 혈중 테스토스테론을 정상화하고 효과를 나타내기에는 부족하였기 때문일 수 있다. 본 연구에서는 테스토스테론 용량을 주로 외래 방문시 문진을 통한 성기능의 호전, 에너지 증가, 삶의 질 증가 등 임상상을 평가하여 조절을 하였기 때문에 적절한 혈중 테스토스테론 농도가 유지되었는지 정확히 평가할 수 없다는 문제점이 있다. 본 연구와 유사한 용량의 경구용 테스토스테론을 사용했던 김 등[28]의 연구에서도 치료 후 혈중 테스토스테론이 증가하였으나 정상범위에 도달하지 못하였고 체구성성분의 변화도 기존 연구들보다 늦은 치료 후 12개월에 나타났다. 본 연구에서는 치료에 따른 혈중 테스토스테론 농도를 직접 측정하지 않았고 대상 환자수가 적으며 치료기간이 12개월로 짧았던 점도 연구의 제한점이라 하겠다.

성선기능저하증 남성 환자에서 체지방이 증가할 뿐만 아니라 대사증후군의 다양한 임상양상을 보이기 때문에 테스토스테론농도와 인슐린저항성의 관계에 대한 많은 연구가 이루어지고 있다. 여러 연구에서 낮은 테스토스테론 농도가 인슐린저항성과 밀접한 연관성이 있으며 생체유효 테스토스테론(bioavailable testosterone) 농도가 공복 혈중 인슐린, C-peptide, HOMA-IR와 역상관계가 있음을 보여주었다[22~26]. 중년 비만 남성에서 테스토스테론 치료시 인슐린저항성을 감소시키며 특히 치료 전 테스토스테론 농도가 낮을수록 많이 감소되었고 이는 주로 복부 내장지방감소에 기인한다고 보고한 바 있다[27]. 하지만 아직까지 테스토스테론 농도나 치료에 따른 인슐린저항성의 변화가 체지방이나 지방분포에 따라 매개되는지에 대해선 이견이 있다. 본 연

구에서는 테스토스테론치료 후 인슐린저항성의 변화를 알아보고 복부지방분포와의 연관성에 대해 알아보았다. 앞서 언급하였듯이 체지방과 복부 내장지방면적은 테스토스테론 치료 후 변화가 없었으며 공복 혈중 인슐린과 HOMA-IR와 상관관계를 보이지 않았다. 공복 혈중 인슐린과 HOMA-IR는 치료 후 감소 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 이는 테스토스테론 치료에 따른 인슐린저항성 개선이 주로 체지방이나 복부내장지방의 변화에 의해 일어나는데 본 연구에서는 이런 체지방 및 복부 내장지방의 변화가 현저하지 않았기 때문으로 생각된다. 따라서 테스토스테론의 인슐린저항성에 미치는 영향을 알아보기 위해선 충분한 용량 테스토스테론을 사용하여 장기간 치료에 따른 변화를 보는 것이 중요하다고 생각된다.

남성에서 테스토스테론 농도와 심장질환의 관계에 대해서는 아직 논란이 많다[7~10,29]. 그러나 몇몇 연구에서 관상동맥 질환의 심한 정도와 테스토스테론 농도 사이에 역상관계가 있음을 보고하였고[30,31] 앞서 언급하였듯이 비만, 고지혈증, 인슐린저항성 등 이미 심혈관질환의 위험인자로 널리 알려진 요소들과 테스토스테론 농도의 감소가 밀접한 관계가 있기 때문에 성선기능저하증 남성의 예후에 있어서 심혈관질환의 이환율과 사망률은 중요한 문제가 된다. 따라서 테스토스테론 농도와 심혈관질환의 위험인자와의 관계를 알아보고 테스토스테론 치료에 따른 변화를 알아보는 것은 중요하다. 대표적인 심혈관질환 위험인자인 혈중 지질에 미치는 테스토스테론의 효과를 보면 생리학적인 용량 이상으로 고용량 투여한 경우 혈중 HDL 콜레스테롤을 의미 있게 감소시킨다는 결과에는 이견이 없으나[32,33] 치료 용량의 테스토스테론을 투여시 혈중 지질에 미치는 효과는 다양하게 보고되고 있어 혈중 HDL 콜레스테롤은 변화가 없거나 약간 감소한다는 결과가 대부분이며 총 콜레스테롤과 중성지방 및 LDL 콜레스테롤에 대해서는 결과가 다양하다[11]. 본 연구에서는 총 콜레스테롤이 치료 12개월 후 유의하게 감소하였고 HDL 콜레스테롤은 치료 후 6개월부터 유의하게 감소하여 이후 12개월까지 지속되었다. 김 등[28]의 연구에서도 충분한 혈중 테스토스테론이 유지되지 않는 상태에서도 HDL 콜레스테롤이 감소한 결과를 보고하고 있어 저용량의 테스토스테론 치료에서도 HDL 콜레스테롤이 치료 초기에 감소할 수 있다는 것을 보여주었다. 본 연구에서는 혈중 지질, 인슐린저항성과 같은 전형적인 심혈관질환 위험인자 이외에 비전형적인 심혈관질환의 위험인자로 알려진 혈중 homocysteine 농도와 CRP, IL-6 등 염증인자를 테스토스테론 치료 전후로 비교하였다. 혈중 homocysteine 농도는 동맥경화증 발생과 밀접한 연관이 있으며 CRP, IL-6와 같은 염증성 인자는 심혈관질환의 예후를 평가하는 중요한 지표로 사용되고 있다. 이런 비전형적인 심혈관질환의 위험인자에 대해 테스토스테론이 미치는 효과는 잘 알려

요 약

저 있지 않다. 본 연구에서 혈중 homocysteine과 CRP, IL-6는 치료 전후 유의한 변화를 보이지 않았으며 이전의 몇몇 연구와 종합해 볼 때 테스토스테론 치료는 비전형적인 심혈관질환 위험인자에 큰 영향을 미치지 않는다는 것을 알 수 있다[12,13].

본 연구에서는 테스토스테론 치료에 따른 부작용을 살펴 보기 위하여 PSA, 혈색소 및 헤마토크릿, 일반화학 검사를 측정하였다. 전립선 특이 항원 항체는 치료 전 후 유의한 변화가 없었고 전립선 비대증의 증상을 호소하는 환자도 없었다. 혈색소 및 헤마토크릿은 치료 6개월부터 유의하게 증가되어 12개월까지 유지되었으나 정상범위 내에서 유지되었고 이로 인하여 투약 용량을 감량하거나 투약을 중단한 환자는 없었다. 그 외 일반화학검사는 치료 전후 유의한 변화는 없었다. 따라서 대부분의 환자에서 테스토스테론 치료는 비교적 안전하게 시행될 수 있었다. 또한 비록 외래 방문시 문진에 의해 평가 되었지만 대부분의 환자에서 성기능이 호전되고 삶의 질이 향상되었고 탈락자 없이 높은 순응도를 보였다.

본 연구를 요약하면 주로 뇌하수체 질환에 기인한 이차성 성선기능저하증 남성 환자를 대상으로 12개월간 테스토스테론 치료를 한 결과 체지방, 복부 내장지방과 인슐린저항성은 변화가 없었으나 체지방 근육량은 증가하였다. 혈중 지질 중 총 콜레스테롤과 HDL 콜레스테롤은 감소하였으며 혈중 homocysteine, CRP, IL-6 등은 변하지 않았다. 심혈관질환 위험인자들 중 HDL 콜레스테롤이 감소하여 해로운 영향이 있지만 체지방 근육량이 증가되고 인슐린저항성은 다소 호전되는 경향을 보이며 비전형적인 심혈관질환 위험인자에는 영향을 주지 않는 점 등을 고려하면 심혈관질환에 미치는 위험은 큰 문제가 되지 않을 것으로 생각된다. 하지만 본연구가 적은 환자를 대상으로 단기간의 치료한 결과이므로 심혈관질환에 대한 위험을 정확히 평가하기 위해선 더 많은 환자를 대상으로 장기간의 치료 연구가 뒤따라야 할 것으로 생각된다. 본 연구 결과 테스토스테론 치료 후 환자들의 성기능이 호전되고 삶의 질이 향상되는 등 유익한 점이 있으며 심혈관질환 위험인자에 미치는 영향이 과히 크지 않고 부작용은 거의 없어 남성 성선기능저하증 환자에게 테스토스테론 보충치료는 적극 권장되어야 할 것으로 생각된다. 하지만 테스토스테론 치료의 심혈관질환에 미치는 영향은 본 연구를 포함하여 아직 결론이 나지 않은 상태로 향후 더 많은 환자를 대상으로 테스토스테론 치료 용량과 기간에 따른 비교 연구를 함으로써 심혈관질환의 위험인자에 미치는 영향을 정확히 규명하고 궁극적으로 성선기능저하증 남성 환자에서 테스토스테론 보충요법의 심혈관질환의 이환율과 사망률에 미치는 영향을 알아보는 것이 중요할 것으로 생각된다.

연구배경: 성선기능저하증 남성에서 체지방 증가, 복부 비만, 인슐린저항성 등의 심혈관질환 위험인자들이 흔히 동반되고 이들 위험인자들은 낮은 테스토스테론 농도와 관련이 있다. 그러나 현재까지 테스토스테론 보충치료가 심혈관질환 위험인자와 심혈관질환에 미치는 영향은 다양하게 보고되고 있다. 본 연구는 남성 성선기능저하증 환자를 대상으로 테스토스테론 치료에 따른 체구성성분의 변화, 특히 복부 내장 지방의 변화를 알아보고자 시행하였다. 또한 테스토스테론 치료에 따른 심혈관질환 위험인자들의 변화에 대해서도 살펴보았다.

방법: 이차성 성선기능저하증으로 진단 받은 남자 26명의 환자를 대상으로 12개월간 테스토스테론을 투여하였다. 체질량지수, 허리-둔부 둘레비, 체지방, 체지방 근육량 등 체구성 성분을 치료 전과 치료 후 6, 12개월에 측정하였고, 4번 요추 부위에서 복부 CT를 시행하여 복부 총 지방 면적, 내장지방 면적, 피하지방 면적 등을 치료 전과 치료 후 12개월에 측정하였다. 공복 혈당, 혈중 인슐린, 혈중 지질, 혈중 homocysteine, CRP, IL-6 등을 치료 전과 치료 후 6, 12개월에 측정하였다.

결과: 테스토스테론 치료 전후 체구성 성분의 변화에는 체지방 근육량이 치료 후 12개월째에 유의하게 증가하였으나 체질량지수, 체지방, 복부 총 지방 면적, 내장지방 면적, 피하지방 면적 등은 유의한 변화를 보이지 않았다. 혈중 인슐린과 HOMA-IR은 치료 전후 감소경향을 보였으나 유의하지 않았다. 혈중 지질 중 총 콜레스테롤은 치료 후 12개월에 유의하게 감소하였고 HDL 콜레스테롤은 치료 6개월부터 유의하게 감소하여 12개월까지 감소 소견이 지속되었다. 비전형적인 심혈관질환 위험 인자 중 혈중 homocysteine, CRP, IL-6는 유의한 변화가 없었다.

결론: 성선기능저하증으로 진단 받은 26명의 남성 환자에게 12개월 동안 테스토스테론을 치료 한 결과 복부 내장 지방에는 유의한 변화가 없었으나 체지방 근육량은 유의하게 증가하였다. 심혈관질환의 위험인자 중 HDL 콜레스테롤이 감소하여 해로운 영향이 있지만 체지방 근육량이 증가되고 인슐린저항성은 다소 감소경향을 보이며 비전형적인 심혈관질환 위험인자에는 영향을 주지 않는 점 등을 고려하면 테스토스테론 보충치료의 심혈관질환에 미치는 위험은 큰 문제가 되지 않을 것으로 생각된다. 향후 더 많은 환자를 대상으로 테스토스테론 치료 용량과 기간에 따른 비교 연구를 함으로써 복부 내장지방과 심혈관질환 위험인자에 미치는 영향을 정확히 규명하고 궁극적으로 성선기능저하증 남성 환자에서 심혈관질환의 이환율과 사망률에 테스토스테론 치료가 어떤 영향을 주는지 알아보는 것이 중요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Bhasin S, Storer TW, Berman N, et al: *A replacement dose of testosterone increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab* 82:407-413, 1997
2. Katznelson L, Finkelstein JS, Schoenfeld DA, Rosenthal DI, Anderson EJ, Klibanski A: *Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab* 81:4358-4365, 1996
3. Brodsky JG, Balagopal P, Nair KS: *Effects of testosterone replacement on muscle mass and muscle protein synthesis in hypogonadal men-a clinical research center study. J Clin Endocrinol Metab* 81:3469-3475, 1996
4. Snyder PJ, Peachey H, Berlin JA, et al: *Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab* 85:2570-2677, 2000
5. Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, et al: *Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. Testosterone Gel Study Group. J Clin Endocrinol Metab* 85:2839-2853, 2000
6. Assmann G, Cullen P, Jossa F, Lewis B, Mancini M: *Coronary heart disease: reducing the risk. The scientific background to primary and secondary prevention of coronary heart disease. A worldwide view. International Task force for the Prevention of Coronary Heart disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:1819-1824, 1999
7. WU F.C.W, Von Eckardstein A: *Androgens and coronary artery disease. Endocr Rev* 24:183-217, 2003
8. Alexandersen P, Christiansen C: *The aging male: testosterone deficiency and testosterone replacement. An up-date Atherosclerosis* 173:157-169, 2004
9. Gooren LJG, Bunck MCM: *Androgen replacement therapy. present and future. Drugs* 64:1861-1891, 2004
10. Bhasin S, Herbst K: *Testosterone and atherosclerosis progression in men. Diabetes Care* 26:1929-1931, 2003
11. Whitsel EA, Boyko EJ, Matsumoto AM, Anawalt BD, Siscovick DS: *Intramuscular testosterone esters and plasma lipids in hypogonadal men: a meta-analysis. Am J Med* 111:261-269, 2001
12. Ng MK, Liu PU, Williams AJ, Nakhla S, et al: *Prospective study of effect of androgens on serum inflammatory markers in men. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22:1136-1141, 2002
13. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Kappor D, Channer KS, Jones TH: *The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab* 89:3313-3318, 2004
14. Giltay EJ, Hoogeveen EK, Elbers JM, Gooren LJ, Asscheman H, Stehouwer CD: *Effects of sex steroids on plasma total homocysteine levels: a study in transsexual males and females. J Clin Endocrinol Metab* 83:550-553, 1998
15. Zmuda JM, Bausserman LL, Maceroni D, Thompson PD: *The effect of supraphysiologic doses of testosterone on fasting total homocysteine levels in normal men. J Clin Endocrinol Metab* 130:199-202, 1997
16. Marin P, Holmang S, Jonsson L, et al: *The effects of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle-aged obese men. Int J Obes Relat Metab Disord* 16:991-997, 1992
17. Marin P, Krotkiewski M, Bjorntorp P: *Androgen treatment of middle-aged, obese men: effects on metabolism, muscle and adipose tissues. Eur J Med* 1: 329-336, 1999
18. Rebuffe-Scrive M, Marin P, Bjorntorp P: *Effect of testosterone on abdominal adipose tissue in men. Int J Obes Relat Metab Disord* 15:791-795, 1992
19. Wajchenberg BL: *Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. Endocr Rev* 21:697-738, 2000
20. Haffner SM, Valdez RA, Mykkanen L, Laakso M: *Insulin resistance, body fat distribution, and sex hormones in men. Diabetes* 43:212-219, 1994
21. Phillips GB: *Relationship between serum sex hormones and the glucose-insulin-lipid defect in men with obesity. Metabolism* 42:116-120, 1993
22. Endre bT, Mattiasson I, Berglund G, Hulthen UL: *Low testosterone and insulin resistance in hypertension-prone men. J Hum Hypertens* 10:755-761, 1996
23. Defay R, Papoz L, Barny S, Bonnot-Lours S, Caces E, Simon D: *Hormonal status and NIDDM in the European and Melanesian populations of New Caledonia: a case-control study. The CALedonia DIAbetes Mellitus(CALDIA) study Group. Int J Obes Relat Metab Disord* 22:927-934, 1998

24. Haffner SM, Shaten J, Stern MP, Smith GD, Kuller L: *Low levels of sex hormone-binding globulin and testosterone predict the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in men. MRFIT Research Group. Multiple Risk Factor Interventional Trial. Am J Epidemiol* 143:889-897, 1996
25. Tsai EC, Fujimoto WY, Matsumoto AM, Boyko EJ: *Association of bioavailable, free, and total testosterone with insulin resistance. Diabetes Care* 27:861-868, 2004-12-30
26. Laaksonen DE, Tuomainen TP, Niskansen L, Valkonen VP, et al: *Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. Diabetes Care* 27:1036-1041, 2004
27. Seidell JC, Bjorntorp P, Sjostrom L, Kvist H, Sannerstedt R: *Visceral fat accumulation men is positively associated with insulin, glucose, and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels. Metabolism* 39:897-901, 1990
28. 김상완, 강준구, 박도준, 신찬수, 박경수, 김성연, 조보연, 이홍규: *성선기능저하증 남자에서 테스토스테론 치료 전후의 아디포넥틴과 렙틴 및 체지방 사이의 상호 관련성. 대한내분비학회지* 19:463-550, 2004
29. Muller M, Yvonne T, et al: *Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. J Clin Endocrinol Metab* 88:5076-5086, 2003
30. Phillips GB, Pinkernell BII, Jing TY: *The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men. Arterioscler Thromb* 14:701-706, 1994
31. English KM, Mandour O, Steeds RP, Diver MJ, Jones TH, Channer KS: *Men with coronary artery disease have lower levels of androgens than men with normal coronary angiograms. Eur Heart J* 21:890-894, 1999
32. Hurley BF, Seals DR, Hagberg JM, et al: *High-density-lipoprotein cholesterol in bodybuilders v powerlifters: negative effects of androgen use. JAMA* 252:507-513, 1984
33. Bhasin S, Storer TW, Berman N, et al: *The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. N Engl J Med* 335:1-7, 1996