발 간 등 록 번 호
안내서-0132-02

국민의 더 건강한 내일을 위한 정부혁신
보다 나은 식약처

건강기능식품 기능성 평가 가이드

'갱년기 남성건강에 도움을 줄 수 있음' 편

2019. 6.

식품의약품안전처
식품의약품안전평가원

지침서 · 안내서 제 · 개정 점검표

명칭	건강기능식품 기능성 평가 가이드 ('갱년기 남성건강에 도움을 줄 수 있음'편)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	□ 이미 등록된 지침서 · 안내서 중 동일 · 유사한 내용의 지침서 · 안내서가 있습니까?	□ 예 ■ 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서 · 안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서 · 안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 :)	
	□ 법령(법 · 시행령 · 시행규칙) 또는 행정규칙(고시 · 훈령 · 예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	□ 예 ■ 아니오
	□ 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	□ 예 ■ 아니오
	□ 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시 · 명령에 해당하는 내용입니까?	□ 예 ■ 아니오
	□ 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	□ 예 ■ 아니오
	□ 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	□ 예 ■아니오
	☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서 · 안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서 · 안내서 제 · 개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.	
지침서 · 안내서 구분	□ 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	□ 예(☞지침서) ■ 아니오
	□ 대내외적으로 법령 또는 고시 · 훈령 · 예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	■ 예(☞안내서) □ 아니오
기타 확인 사항	□ 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설 · 강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	□ 예 ■ 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서 · 안내서 제 · 개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	

상기 사항에 대하여 확인하였음.

2019년 6 월 일

담당자
확 인(부서장) 이 혜 영

이 안내서는 건강기능식품 기능성 원료 평가에 대하여 이해를 돕고자, 현재의 과학기술 수준에서 일반적인 사항과 시험방법 등이 제시된 참고자료이며, 질병에 관련된 내용이 포함되는 경우 기능성에 대한 전반적인 이해를 돕기 위한 것이지, 질병의 치료 및 예방을 목적으로 기능성을 설명하는 것은 아닙니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2019년 6월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ "민원인 안내서"란 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 식품위해평가부 영양기능연구팀으로 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-4416, 4421, 4423, 4428, 4430
팩스번호: 043-719-4420

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	B1-2015-1-009	2015.12.31.	제정
2	안내서-0132-01	2017.6.1.	「식약처 지침서등의 관리에 관한 규정」에 따른 등록번호 일괄 정비 (규제개혁담당관실-3761호, 2017.5.16.)
3	안내서-0132-02	2019.6.	개정 (기능성 시험방법 등 업데이트)

CONTENTS

※ 건강기능식품의 기능성 개요 ····· 1

※ 약어 ····· 3

Ⅰ 서 론 ····· 4

Ⅱ 일반적 사항 ····· 4

1. 개요 ····· 4
2. 보건학적 중요성 ····· 8

Ⅲ 기능성 시험 방법 ····· 9

1. 바이오마커의 선정 ····· 9
2. 주요 바이오마커의 측정 방법 ····· 15
3. 시험 설계 시 고려사항 ····· 23
4. 안전성 평가지표 ····· 26

Ⅳ 참고문헌 ····· 27

건강기능식품의 기능성 개요

□ 기능성 정의

건강기능식품법률 제3조(정의) : 기능성이란 인체의 구조와 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건용도에 유용한 효과를 얻는 것을 말한다.

□ 기능성 구분

건강기능식품의 기능성은 3가지로 구분할 수 있다.

○ 건강기능식품의 기능성 구분

기능성 구분	기능성 내용	기능성을 가진 원료 또는 성분
영양소 기능	인체의 정상적인 기능이나 생물학적 활동에 대한 영양소의 생리학적 작용	영양소
생리활성 기능	인체의 정상기능이나 생물학적 활동에 특별한 효과가 있어 건강상의 기여나 기능 향상 또는 건강유지·개선을 나타내는 기능	기능성 원료
질병발생 위험감소 기능	질병의 발생 또는 건강상태의 위험감소와 관련한 기능	

□ 건강기능식품 기능성 원료의 기능성 내용과 인정기준

건강기능식품 기능성 원료의 기능성 내용과 인정기준은 다음과 같다.

○ 건강기능식품 기능성 원료의 기능성 내용과 인정기준

구분	기능성 내용	인정기준
질병발생 위험 감소 기능[1)]	○○발생위험 감소에 도움을 줌	기반연구 자료를 통해 생리학적인 효과 또는 기전이 명확하게 입증되어야 하고 일관성 있는 바이오마커의 개선효과가 다수의 인체적용시험(RCT)에서 확보되어야 함 ※ 질병 관련 바이오마커의 확인
생리활성 기능[2)]	○○에 도움을 줄 수 있음	기반연구 자료를 통해 가능성 있는 생리학적인 효과 또는 기전을 추측할 수 있어야 하고 일관성 있는 바이오마커의 개선효과가 최소 1건 이상의 인체적용시험(RCT)에서 확보되어야 함(추측 제안기전과 관련한 바이오마커가 기반연구시험과 인체적용시험에서 일관성 있게 확인되어야 함) ※ 생리활성 관련 바이오마커의 확인

1) 제출된 기능성 자료가 질병의 발생 위험 감소를 나타내며, 확보된 과학적 근거 자료의 수준이 상당한 과학적 합의(Significant Scientific Agreement)에 이를 수 있을 정도로 높을 경우 인정. 상당한 과학적 합의(Significant Scientific Agreement)란 성분 또는 원료와 건강효과 간의 상관성이 새로운 과학에 의해 뒤집어지지 않을 정도의 수준으로 관련 분야의 전문가들에 의한 만장일치에 가까운 합의 수준을 말함

2) 제출된 기능성 자료가 인체의 정상기능이나 생물학적 활동에 특별한 효과가 있어 건강상의 기여나 기능향상 또는 건강유지·개선을 나타내는 경우 인정

약 어

ABP	androgen-binding protein
ADAM	androgen deficiency in the aging male
ALT	alanine aminotransferase
AMS	aging male survey
AST	aspartate aminotransferase
BUN	blood urea nitrogen
cGMP	cyclic guanosine monophosphate
Cr	creatine
DHEA	dehydroepiandrosterone
DHEAS	dehydroepiandrosterone sulfate
DHT	dihydrotestosterone
FSH	follicle-stimulating hormone
GH	growth hormone
GnRH	gonadotropin-releasing hormone
HDL	high-density lipoprotein
HOMA-IR	homeostasis model assessment of insulin resistance
IGF-beta	insulin-like growth fator, beta
IIEF	international index of erectile function questionnaire
LA	levator ani muscle
LH	luteinizing hormone
LOH	late-onset-hypogonadism
MVDP	mouse vas deferens protein
PBP	postate binding protein
PSA	prostate-specific antigen
RBC	red blood cell
SBP	spermine binding protein
SHBG	sex hormone binding globulin
SVP4	seminal vesicle protein 4
TDS	age-associated testosterone deficiency syndrome
VIP	vasoactive intestinal peptide
VP	ventral prostate

Ⅰ 서 론

이 가이드라인은 건강기능식품 기능성원료를 개발하는 연구자 및 영업자에게 식품의약품안전처의 기능성(갱년기 남성건강에 도움을 줄 수 있음)에 대한 바이오마커 등의 정보를 제공함으로써 산업체의 기능성원료 연구개발에 적정을 기하고 효율성을 높이고자 작성되었다.

Ⅱ 일반적 사항

1. 개요

가. 남성갱년기의 정의

남성은 여성과 같은 폐경이 없지만, 안드로겐 감소는 나이가 들어감에 따라 증가해 매년 0.2~2.0% 감소하며 40~50세 이후부터는 남성호르몬 분비가 서서히 감소하여 70대는 30대의 1/2, 80대는 1/3 수준으로 감소하고 활성 안드로겐인 테스토스테론 (testosterone)에 대한 표적세포의 민감성도 감소하여 여성과 같은 여러 가지 갱년기 증상들이 나타나게 된다. 남성호르몬을 통칭하는 안드로겐(androgen)은 고환을 비롯한 부고환, 정관, 전립선 등의 생성이나 기능에 중요한 역할을 하고 외부 생식기의 형성, 성기능, 정신 심리적 신체적 건강상태를 유지하는데 중요한 역할을 한다. 1939년에 Werner는 40대부터 나타나는 안면홍조, 발한, 성욕감퇴, 신경과민, 우울증, 기억력 및 집중력 감퇴, 피로감, 불면증 등 여성갱년기와 유사한 증상을 중심으로 '남성 갱년기'라는 용어를 처음으로 사용하였다. 남성갱년기 증후군은 연령이 증가하면서 경험하게 되는 전형적인 증상들과 혈청 테스토스테론 결핍을 동반하는 임상적 생화학적 증후군이다. 체내의 테스토스테론이 정상 범위(12 nmol/L 또는 350 ng/dL 이상) 이하인 경우 남성 성선기능 저하증이라고 하며, 남성이 나이가 들어감에 따라 남성호르몬을 생산하는 뇌하수체-시상하부-고환 축의 기능 장애로 호르몬 수치가 감소하게 되며 이를 '후기발현 남성 성선기능저하증(late-onset-hypogonadism, LOH)'으로 명명한다.

나. 남성갱년기의 대표적 임상증상

일반적으로 갱년기 남성에게서 나타날 수 있는 건강문제는 표 1과 같다. 이러한 건강문제가 항상 동시에 수반되는 것은 아니며, 이 중 한 가지 이상과 테스토스테론 저하를 함께 동반되는 것이 일반적이다.

표 1. 갱년기 남성에게 동반되는 건강문제

1. 정자 수 및 활동성 감소
2. 내장지방 증가
3. 근육량 감소, 근력 감소
4. 골밀도 감소
5. 동맥경화 증가 및 경동맥혈관 두께 증가
6. 인슐린 저항성 증가
7. 지적활동, 인지능력, 공간 지남력의 감소, 피로, 우울, 성급함을 수반하는 기분 변화
8. 수면장애
9. 체모의 감소 및 피부변화

(1) 안드로겐 감소

안드로겐은 스테로이드 호르몬으로, 남성 생식계의 성장과 발달에 영향을 미친다. 안드로겐은 테스토스테론, DHT, 안드로스테네디온(androstenedione), 디하이드로에피안드로스테론(dehydroepiandrosterone, DHEA) 등의 종류가 있다. 테스토스테론은 대부분 고환에서 분비되며, 인체에서 가장 핵심적인 남성호르몬으로 작용하지만, 다른 안드로겐들도 생식과 발달에서 중요한 역할을 할 뿐만 아니라, 테스토스테론을 안정적으로 체내로 전달하고 유지하는 역할을 한다.

남성의 노화와 관련된 혈중 안드로겐 수준의 감소 기전은 세 가지로 설명된다. 첫 번째는 노년기에 라이디히 세포(leydig cell)의 분비능력 및 세포수의 감소와의 연관성이다. 두 번째는 라이디히 세포의 신경내분비 조절변화와 노령화와 함께 변화되는 황체호르몬(luteinizing hormone, LH) 분비패턴의 변화에 기인한다고 볼 수 있으며, 세 번째는 혈청 성호르몬결합글로불린(sex hormone binding globulin, SHBG) 결합능력의 증가이다. 성호르몬은 보통 SHBG나 알부민과 결합해 혈액을 통해 이동한다. 노화와 관련된 SHBG의 증가는 연 1.2%로 두드러지게 나타나며, 총 테스토스테론 중 유리테스토스테론(free testosterone, FT)과 생물학적 활성이 있는 테스토스테론(bioavailable testosterone)은 감소하는 경향을 보인다.

젊은 남성에서의 연구결과를 근거로 혈청 총 테스토스테론의 정상 하한치는 12 nmol/L (또는 350 ng/dL)로 기준을 정하고 있다. 남성갱년기 증상의 유병률은 국내에서도 조사되었는데, 아래 그림과 같이 연령 증가에 따라 남성호르몬이 낮은 (〈250 ng/dL 또는 〈350 ng/dL) 남성의 비율이 점차 증가하고 있다.

(2) 체중 증가 및 근골격계 기능 저하

남성호르몬 저하로 중심비만 또는 복부비만으로 나타날 수 있으며, 허리-골반 비율로 가늠할 수 있다. 내장지방은 테스토스테론과 반비례 관계를 가지며, 제지방(lean body mass) 감소와 근육량 감소가 흔하다. 근육량은 20세와 80세 사이에 약 35~40%가 감소하며, 체지방은 2배 이상 증가한다. 이로 인해 체중감소, 조기 피로, 쇠약감, 걷는 속도 감소, 육체활동력 저하 등이 흔한 증상으로 나타난다. 비만 남성들은 흔히 여성호르몬이 증가된 남성호르몬 저하증을 보인다. 남성의 골밀도 또한 노화에 따라 만 35세 이후 매년 0.3% 씩 감소하며, 실제 50세 이상 남성 8명 중 1명이 골다공증으로 인한 골절을 경험한다.

(3) 심혈관계 기능 저하

테스토스테론은 레닌-안지오텐신(renin-angiotensin) 시스템을 활성화시키고, 혈청 엔도텔린(endothelin) 수치 증가 및 산화 스트레스도 증가시킨다. 갱년기 남성에서 테스토스테론 감소는 동맥경화증의 증가와 경동맥혈관 두께 증가로 이어질 수 있다. 그 외에도 비만, 지질 대사 이상으로 인한 중성지방 증가, 고밀도지단백질(high density lipoprotein, HDL) 감소 등이 기여하고 있는 것으로 본다.

(4) 인슐린 저항성 증가

테스토스테론이 저하된 경우 인슐린 저항성이 동반되어 있는 경우가 많다.

(5) 정신-뇌신경학적 변화

정신-뇌신경학적 증상으로 상실감, 우울증, 화를 잘 냄, 성급함을 동반한 기분의 변화, 불안, 신경쇠약, 기억력이나 집중력의 저하, 공간지각 저하 등이 나타날 수 있다. 남성호르몬이 감소된 노년기 남성에서 우울증의 유병률이 증가하며, 치료에 반응이 없는 환자에서 높은 빈도로 성선기능저하증이 발견된다. 실제로 남성갱년기 환자에서는 심리적, 육체적, 사회적 면을 총괄하는 건강관련 삶의 질(health-related quality of life) 지수가 현저히 저하된다.

(6) 체모 감소 및 피부 변화

피부 강도와 형태의 변화가 있으며, 피부의 두께가 감소하거나 윤기가 감소한다. 탈모, 홍조, 항암 면역반응이 저하되거나 상처 회복이 늦을 수 있고, 혈소판 생성이 저하되는 경우도 볼 수 있다.

2. 보건학적 중요성

가. 갱년기 남성 건강의 의의

남성 호르몬인 테스토스테론은 남성의 정자 생성 및 성욕 뿐 아니라 근육과 뼈 건강에도 영향을 미치며 20대를 정점으로 연령이 증가함에 따라 서서히 분비량이 감소하여 30대 후반을 전후에서 매년 1%씩 자연 감소한다. 구체적으로는 75세에 이르면 아침 총 테스토스테론 수치가 20-30세의 평균 수치의 약 2/3 정도로 감소한다(그림 1). 남성갱년기는 테스토스테론 감소 뿐 아니라 신경과민, 우울증, 발한 등 다양한 증상이 동반되면서 다양한 건강문제를 동반하게 된다. 더불어, 인슐린 저항성, 고인슐린혈증과의 관련성도 보고되고 있으며, 사망률과도 밀접하게 연관되어 있으므로(그림 2), 갱년기 남성의 건강을 유지하는 것은 보건학적으로 중요성을 갖는다 할 수 있다.

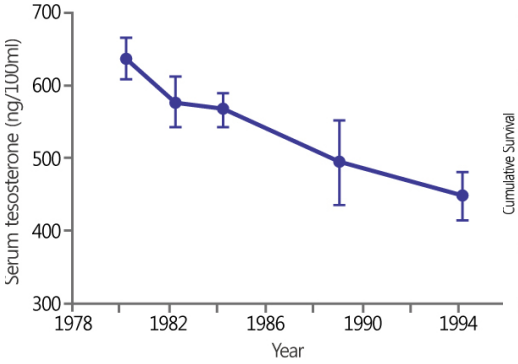

그림 1. 노화에 따른 테스토스테론 농도 변화

[출처: Araujo et al., 2011]

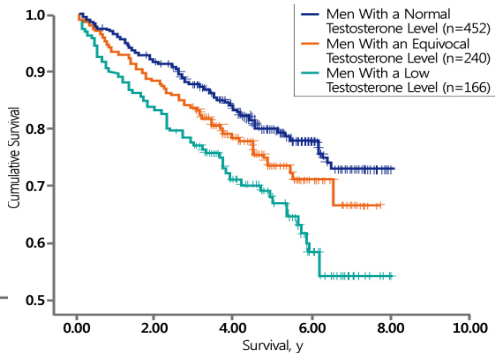

그림 2. 테스토스테론 농도와 사망률과의 연관성

[출처: Shores et al., 2006]

Ⅲ 기능성 시험 방법

1. 바이오마커의 선정

갱년기 남성건강 기능성을 확인하기 위한 시험관시험, 동물시험 및 인체적용시험의 바이오마커는 아래의 표 2를 참고할 수 있다.

표 2. 갱년기 남성건강기능성을 평가하기 위한 연구유형별 바이오마커

구 분		바이오마커	측정 가능한 연구유형		
			in vitro	in vivo	Human
남성호르몬 생성 조절		총테스토스테론(TT)	○	○	○
		유리테스토스테론(FT)		○	○
		Sex Hormone Binding Globulin (SHBG)		○	○
		17β-HSD, 3β-HSD, 5α-reductase	○	○	○
		DHEA/DHEAS		○	○
대사관련 호르몬 조절		동화작용 호르몬 (성장호르몬, IGF-1, 인슐린)		○	○
		이화작용 호르몬 (cortisol, progesterone)		○	○
		에스트로겐		○	○
신경계에 의한 남성호르몬 조절		생식샘자극호르몬분비호르몬(GnRH)		○	○
		황체호르몬(LH), 난포자극호르몬(FSH)		○	○
		인히빈		○	○
표적 장기 효과	안드로겐 수용체	안드로겐 수용체	○	○	○
관련 대사 변화	혈압조절	혈압		○	○
	혈당조절	혈당		○	○
		인슐린, HOMA-IR		○	○
	체지방, 혈중지질 변화	체지방용적		○	○
		혈중 지질 수준		○	○
		허리-골반 비율		○	○
주관적 지표	증상설문지	ADAM, AMS, IIEF			○
안전성 지표		간기능 검사(AST, ALT)		○	○
		전립선건강(전립선특이항원, PSA)		○	○

나. 바이오마커 설명

(1) 남성호르몬 생성 조절

① 총 테스토르테론 및 유리테스토스테론

테스토스테론 저하는 갱년기 남성에게서 나타나는 가장 중요한 지표로 총 테스토스테론(total testosterone, TT)과 유리테스토스테론(free testosterone, FT)을 측정한다. 유리 테스토스테론은 전체 총 테스토스테론에서 불과 1-3%를 차지하는데, 이러한 유리 테스토스테론 및 알부민에 약하게 연결된 테스토스테론을 생물학적 활성이 있는 테스토스테론이라고 한다.

② Sex Hormone Binding Globulin(SHBG)

혈중에서 성호르몬은 대부분 SHBG와 결합하여 존재하며 약 10~40%는 알부민과 약하게 결합되어 있으며, 오직 1% 만이 혈장 단백질과 결합되지 않는 유리 호르몬으로 존재한다. 갑상샘 기능항진증, 임신, 에스트로겐은 성호르몬 결합 글로불린을 증가시키고 반면에 안드로겐, 프로게스테론, 성장 호르몬은 SHBG을 감소시킨다.

③ 17β-HSD, 3β-HSD, 5α-reductase

안드로겐은 부신피질에서 콜레스테롤로부터 디히드로에피안드로스테론(dehydroepiandrosterone, DHEA)이 생성되면서 시작된다(그림 3). DHEA는 3β수산화스테로이드 탈수소효소(3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase, 3β-HSD)에 의해 안드로스테네디온으로, 또는 17β-HSD에 의해 안드로스테네디올(androstenediol)로 변형된다. 안드로스테네디온과 안드로스테네디올은 각각 다시 17β-HSD나 3β-HSD에 의해 테스토스테론으로 된다. 체내에서 DHEA의 생산은 부신에서, 테스토스테론의 생산은 주로 고환에서 이루어진다. 마지막으로, 테스토스테론이 작용하는 각종 말초조직에서 테스토스테론은 5α-reductase에 의해 DHT으로 변형된다. DHT는 안드로스테론(androsterone)으로 대사되며, 글루쿠로니드화 또는 황산화의 과정을 거쳐 소변으로 배출된다.

④ DHEA/DHEAS

DHEA는 스테로이드의 안드로겐 합성에서 처음 발생하는 호르몬으로 테스토스테론 합성의 지표로 활용될 수 있다. DHEA는 20~30대에 정점에 달해 70세에 이르면 젊었을 때의 30% 이하로 감소한다. 부신에서 분비되며 남성호르몬성 작용은 매우 미약하나 말초에서 강력한 형태인 테스토스테론과 DHT로의 전환이 가능하다.

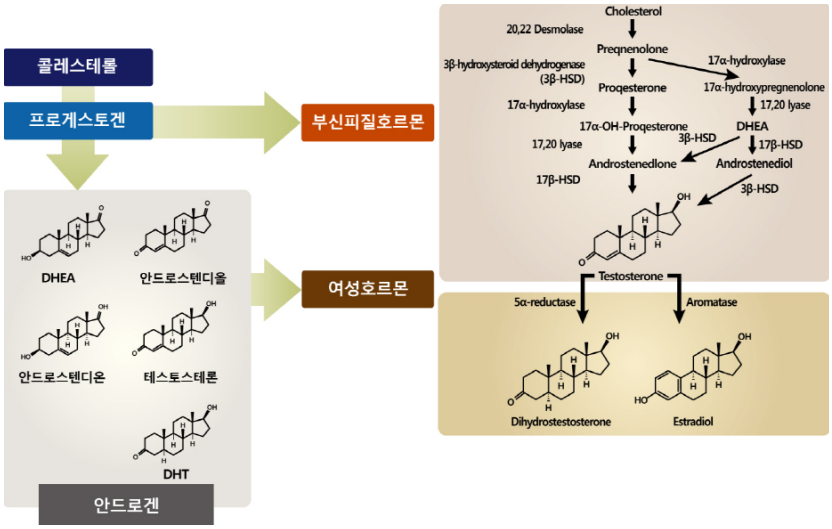

그림 3. 남성호르몬(안드로겐) 생산 경로

[출처: Modified form Essentials of human physiology by TF Ogle]

(2) 대사관련 호르몬 조절

① 동화 및 이화 작용호르몬

세포 단백질 합성 증가, 세포 지방산 활용 증가, 지방 분해, 콜라겐 합성, 연골 성장, 질소 축적, 면역력 증가 등의 효과를 공통적으로 보인다. 또한, 성장호르몬, IGF-1, 인슐린의 3개 호르몬은 표적 장기에서 교차 활성화 시키고, 이화작용을 하는 코르티솔 및 프로게스테론에 경쟁적으로 작용한다.

성장 호르몬 분비는 사춘기에 정점을 이룬 후 십년에 약 14%씩 서서히 지속적으로 감소한다. 성장 호르몬의 분비조절은 시상하부가 주로 담당하며 성장 호르몬 분비호르몬(growth hormone releasing hormone, GHRH)와 성장호르몬 억제호르몬(growth hormone inhibiting hormone)인 somatostatin의 상호작용으로 분비량이 조절된다. 성장 호르몬의 감소는 IGF-1의 생성의 감소를 의미하므로 결과적으로 근육량과 골밀도의 감소, 체모와 복부지방의 분포변화를 일으킨다.

② 에스트로겐

남성갱년기에서 남성호르몬의 효과 감퇴로 인한 남성호르몬과 여성호르몬 비율의 변화 뿐 아니라 증가된 에스트로겐의 생성으로 인해 여성 호르몬의 역할이 증가되는 경향이 있다. 남성갱년기에서는 테스토스테론과 에스트로겐과의 비율이 체지방 분포, 근육질량 등에 영향을 미친다. 또한 전립선 건강 감소와 같은 증상도 유발할 수 있다.

(3) 신경계에 의한 남성호르몬 조절

① 생식샘자극호르몬분비호르몬(Gonadotropin-releasing hormone, GnRH)

시상하부는 성선 호르몬의 분비를 총괄하는 곳으로 중추 신경계로부터의 신경성 자극과 고환으로부터의 호르몬성 자극에 의해 GnRH의 분비를 조절한다. GnRH는 혈류를 따라 뇌하수체 전엽으로 이동되어 난포자극호르몬(follicle stimulating hormone, FSH)과 황체호르몬 같은 성선자극호르몬 분비를 조절한다. 따라서 남성 호르몬의 조절의 가장 상위 단계인 GnRH는 매우 중요하다. GnRH는 시상하부의 중간기저부에서 분비되고, 분비의 조절은 신경전달물질에 의해 이루어진다. 말초혈액내 GnRH 농도는 임상적으로 쉽게 측정할 수 있으며, 시상하부에서의 GnRH의 농도와 비례관계가 있으므로 지표로서 사용될 수는 있지만 단독으로 남성갱년기를 평가하기에는 다소 한계점을 가지고 있다. 따라서 하위 호르몬인 LH와 FSH의 농도를 확인해야 한다.

② 황체호르몬, 난포자극호르몬

성선자극호르몬인 LH와 FSH는 남성 호르몬 생산에 매우 중요한 역할을 하는 호르몬이다. 뇌하수체의 세포면역학적 검사를 통해서 LH와 FSH는 한 종류의 세포에서 함께 분비되는 호르몬으로 알려져 있다. 이 두 호르몬은 뇌하수체에서 합성되어 전신순환 혈액내로 유리된 다음 성선에서 작용을 나타낸다. 특히 LH는 라이디히 세포내 LH 수용체에 작용하므로써 고환내 스테로이드 합성을 자극한다. 라이디히 세포가 LH에 의해 자극되면, 활성화된 LH 수용체는 GTP 결합 단백질을 경유하여 adenyl cyclase를 자극하여 cAMP를 증가시키고, cAMP는 다시 스테로이드 합성을 증가시키게 된다. 또한 혈액 내 농도 안정도가 매우 높은 FSH의 경우도 세르톨리 세포나 정자형성과정에 영향을 미쳐 간접적으로 라이디히 세포의 기능에 영향을 미친다. 따라서 LH와 FSH의 혈중 농도를 확인함으로서 다양한 남성갱년기 바이오마커로서 활용할 수 있을 것으로 예상된다.

③ 인히빈(Inhibin)

LH와 FSH는 뇌하수체에서 분비되어 고환의 간질세포 즉 라이디히세포를 자극하여 남성 호르몬 생성을 자극하는 호르몬으로 시상하부에 음성 되먹임작용으로 GnRH 분비를 조절하며 테스토스테론에 의해서도 분비가 조절된다.

인히빈은 난포의 과립막세포와 정소의 세르톨리 세포에서 분비하는 물질로 FSH의 분비 억제인자이다. 반대로 액티빈(activin)은 FSH의 생성과 분비를 증가시킨다. FSH는 인히빈과 액티빈에 의해서도 영향을 받기 때문에 GnRH와 반드시 같은 양상을 보이지는 않으며, 표적세포는 세르톨리세포이다.

테스토스테론은 뇌하수체 전엽에 직접 작용하여 LH의 분비를 억제시키는 작용이 있으며, 에스트로겐도 LH분비를 억제하여 혈중 테스토스테론의 농도를 낮춘다. 남성에서 평균 혈중 LH 수준은 나이에 따라 증가하는 경향이 있지만, 이러한 증가는 보통의 진폭이며 일정하지 않다. 노년의 남성에서 테스토스테론의 감소는 기본적으로 신경내분비학적 기전으로 설명할 수 있는데, 이 모든 것은 주변 내분비샘(peripheral endocrine gland)의 자극호르몬을 생산하는 뇌하수체의 자극감소로 이끌게 된다. 건강한 노인남성은 잦지만 낮은 진동의 LH 분비패턴을 가진다. 게다가, 고환 스테로이드의 동일수준의 순환에서, 시상하부로 피드백신호가 젊은 남자보다 강하고, 이것은 테스토스테론 수준이 감소할 때 LH의 생산이 감소하는 것으로 연결된다(그림 4).

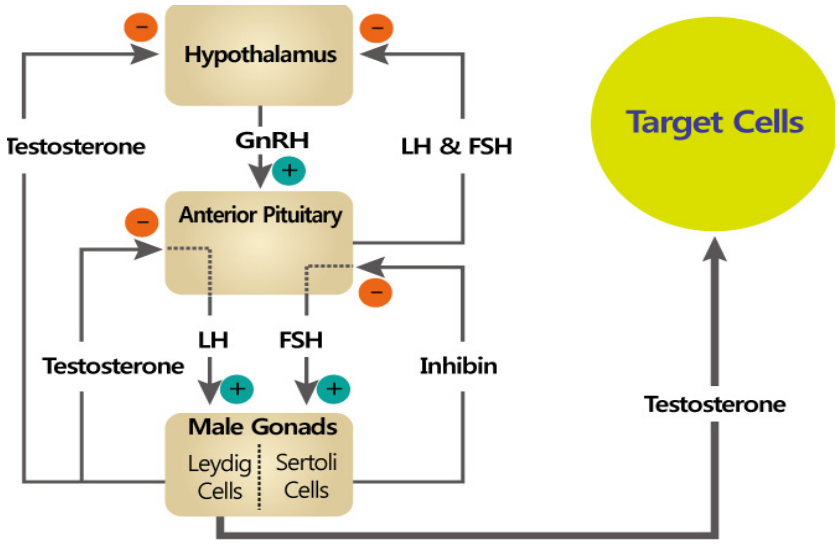

그림 4. 시상하부-뇌하수체-고환 조절 기전

(4) 안드로겐수용체

안드로겐 수용체는 테스토스테론과 DHT의 표적 수용체로 세포질에서 결합 후 핵으로 이동하여 작용하는 DNA전사 요소이다. 또한, 하부 신호체계에서는 insulin, IGF-1 및 성장호르몬의 활성에 영향을 미치며 progesterone등 이화작용 호르몬에 의해 억제되는 요소이기도 하다. 남성갱년기에서는 테스토스테론 저하 이외에도 안드로겐 수용체 활성 또는 발현 저하가 나타난다.

(5) 관련대사변화

① 혈압

남성갱년기는 혈관 내 대식세포 활동 조절에 직접 영향을 미치며 TGF-beta 등 동맥경화 요인에 영향을 미쳐 혈관 질환을 가중 시키고 혈압을 증가시킨다. 남성갱년기에서는 혈관 내피하 대식세포 이동이 증가하며, 염증성 사이토카인 증가 및 혈관 내피의 죽상동맥경화 결절 파열로 인해 급성 혈관질환이 증가한다. 또한 기저 혈압이 증가 상태를 유지한다.

② 혈당

남성호르몬의 동화 호르몬으로서의 전신 대사에서의 역할로 인해 인슐린과 인슐린의 효과에 밀접하게 관련 있다. 남성갱년기에서는 당뇨 및 인슐린 저항성이 증가하며, 당뇨에서 남성호르몬 저하가 두드러진다. 또한 당뇨의 미세혈관 효과로 인해 대사성 질환 발현이 높아진다.

③ 체지방 및 혈중 지질변화

동화작용 역할을 하는 테스토스테론과 IGF-1 같은 동화작용 호르몬의 감소가 수반되는 남성갱년기에서는 체지방의 이동으로 중심지방, 내장지방이 증가하며, 근육량 감소에 따라 기저대사 활동이 감소하여 지방 축적을 가중시킨다.

(6) 주관적 지표

갱년기 남성은 주관적인 심리사회적 증상 및 생리적 증상에 대한 호소가 매우 높다. 이에 검증된 주관적 평가지표를 사용하여 임상 지표로 널리 활용하고 있다.

2. 주요 바이오마커의 측정방법

가. 남성호르몬 생성 조절

(1) 총 테스토스테론

세포관시험에서 테스토스테론의 분비를 담당하는 라이디히 세포의 생존율(cell viability)을 측정하고 과산화수소 등의 물질로 손상을 가함으로써 노화에 따른 테스토스테론의 분비감소를 유도하는 모델로 사용할 수 있다.

(가) 면역측정법

^{125}I 동위원소를 부착한 테스토스테론 표지자를 solid phase 분리법을 이용하여 측정하는 것이 가장 보편적인 방법이다. 이 방법은 최근 스테로이드 계열 호르몬들과 교차반응이 있고 변이계수가 상당히 큰 단점이 있다. 여러 종류의 진단키트가 있으므로 특정 키트를 선택할 때, 정확한 정상범위 유무를 확인해야 한다.

(나) 액체크로마토그래피 질량분석기(Liquid chromatography-tandem mass spectrometry)

용매로 테스토스테론을 추출해 낸 후 측정하는 가장 표준화된 방법으로 특히 농도가 낮은 경우에 민감도가 높다. 정확한 테스토스테론의 측정에 적용할 수 있는 가장 신뢰도 높은 시험방법이다.

(2) 유리 테스토스테론

(가) Analog assay

^{125}I testosterone analog를 혈청 내 유리형 테스토스테론과 경쟁시켜 측정하게 하는 방법으로서 다른 유리형을 측정하는 방법보다 조금 낮게 나오는 문제가 있다.

(나) 효소결합 면역흡수 분석법(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA)

유리 테스토스테론 특이 항체로 코팅된 96-well plate에 혈청 샘플과 HRP-conjugated 유리 테스토스테론을 같이 처리하여 반응시켜 측정하는 방법으로 푸른색으로 반응하는 신호의 강도는 혈청 샘플 내 유리 테스토스테론의 양과 반비례한다.

(다) Bioavailable testosterone(BT)

알부민과 느슨하게 붙은 테스토스테론이 차지하는 부분이 적지 않고 쉽게 분리되어 생체 내에 작용하기 때문에 단순한 유리 테스토스테론보다는 생물학적 활성테스토스테론의 중요성이 많이 부각되고 있다. 비 SHBG결합 테스토스테론의 주요 성분으로서 그 측정의 가치가 크다. 이에 대한 측정법은 황산암모늄을 첨가하여 비 SHBG결합 테스토스테론을 침전시킨 후 상층부의 비 SHBG결합 테스토스테론을 측정한다.

(3) SHBG

전혈 또는 혈장/혈청으로부터 면역방사계측적측정검사(immunoradiometric assay, IRMA) 방법으로 측정한다.

(4) 17β-HSD, 3β-HSD 및 5α-reductase

In vitro에서는 라이디히세포로부터, in vivo에서는 고환 조직으로부터 효소 활성을 측정하며 이 때 효소의 기질을 첨가한 뒤, 반응물의 생성량을 분광광도계를 사용하여 흡광도를 측정하여 분석한다. 또는 각 효소 유전자의 mRNA 발현을 RT-PCR을 통해 분석하거나 단백질 발현을 western blotting 방법을 통해 측정할 수 있다.

(5) DHEA/DHEAS

DHEA는 혈중에서 반감기가 4.5시간 밖에 되지 않아 확인하기 어려우며, 따라서 반감기가 24시간인 황화 형태의 Dehydroepiandrosterone sulfate(DHEAS)를 주로 측정 하거나 DHEA와 DHEAS에 대해 반응성을 가진 항체를 이용하여 효소결합 면역흡수 분석법으로도 측정할 수도 있다. 혈중 DHEAS 수치는 DHEA의 300배 이상 높다. 호르몬 수치는 전혈 또는 혈청/혈장으로부터 방사면역측정법 또는 효소결합 면역흡수 분석법을 이용해 측정한다.

나. 대사 관련 호르몬

(1) 동화작용 호르몬과 이화작용 호르몬

- 동화작용 호르몬: 성장 호르몬(growth hormone), IGF-1, 인슐린
- 이화작용 호르몬: 코르티솔(cortisol), 프로게스테론(progesterone)

호르몬 수치는 전혈 또는 혈청/혈장으로부터 방사면역측정법 또는 효소결합 면역흡수분석법(ELISA)을 이용해 측정한다.

(2) 에스트로젠

호르몬 수치는 전혈 또는 혈청/혈장으로부터 방사면역측정법 또는 효소결합 면역흡수분석법을 이용해 측정한다. 상용화된 키트를 이용하고, 제조사의 매뉴얼에 따라 실험을 시행한다.

다. 신경계 관련 호르몬

(1) 생식샘자극호르몬분비호르몬

호르몬 수치는 전혈 또는 혈청/혈장으로부터 방사면역측정법 또는 효소결합 면역흡수분석법을 이용해 측정한다.

(2) 황체호르몬, 난포자극호르몬

호르몬 수치는 전혈 또는 혈청/혈장으로부터 방사면역측정법 또는 효소결합 면역흡수분석법을 이용해 측정한다.

(3) 인히빈

인히빈 수치는 전혈 또는 혈청/혈장으로부터 방사면역측정법 또는 효소결합 면역흡수분석법을 이용해 측정한다.

라. 안드로겐수용체

세포 실험(TM4 cell, MSC-1 cell, primary sertoli cell 등)에서 시험물질의 처리가 이들 수용체를 활성화 시키는지를 알아볼 수 있고, 이를 통해 유전자 전사활성을 평가할 수 있다. 또한 세포실험이나 동물시험에서 Western blotting 방법으로 androgen receptor의 단백질 발현을 측정하거나 reverse transcription polymerase chain reaction(RT-PCR) 방법으로 mRNA 수준을 측정할 수 있다.

마. 관련 대사 변화

(1) 혈압조절

혈압은 수축기혈압과 이완기혈압을 측정하고, 인체적용시험의 경우 청진기를 이용하여 커프의 혈관 압박에 따라 생기는 코르트코프음을 들어 혈압을 측정한다. 자동혈압기를 사용할 경우 오실로메트릭방법을 주로 사용하며, 동맥혈관에 혈액의 흐름이 없어질 때까지 커프에 압력을 가한 후 압력을 줄이면 혈관으로 혈액이 흐르기 시작하고, 이때 맥박이 뛰면서 진동이 발생한다. 동물모델의 경우는 쥐의 꼬리를 이용하여 혈압을 측정한다.

(2) 당뇨

- 공복 혈당
- 공복 인슐린 및 HOMA-IR

당뇨의 주된 지표는 공복시 혈당과 HOMA-IR을 측정하는 것이다. HOMA-IR은 공복혈당과 공복인슐린 농도를 측정하여 간단히 계산할 수 있는 지표로 인슐린 저항성과 인슐린 분비가 쌍곡선 관계에 있어 인슐린 저항성이 올라가면 인슐린 분비가 증가하고, 인슐린 저항성이 낮아지면 인슐린 분비도 적어진다는 원리를 이용한 것이다.

(3) 체지방 및 혈중 지질수준

- 체지방 용적 측정
- 허리-엉덩이 비율(Waist-Hip Ratio, WHR)
- 지질지표(HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 중성지방)

체지방 용적은 DEXA(Dual-Energy X-ray Absorptiometry)를 이용하여 내장지방면적, 피하지방면적, 총 지방면적을 측정한다. 허리둘레를 측정하는 방법은 양발 간격을 25~30 cm 정도 벌리고 서서 체중을 균등히 분배시키고, 숨을 편안히 내쉰 상태에서 줄자를 이용하여 측정하는 것이다. 엉덩이둘레는 엉덩이의 가장 굵은 부분을 측정하고, 허리- 엉덩이 비율을 계산하여 복부비만 정도를 판단한다. 혈중 지질은 HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 중성지방 등으로 측정할 수 있다.

바. 주관적 평가지표

남성갱년기 증후군의 증상으로는 수면 이상(과대, 또는 과소), 삶의 활력 감소, 지남력(orientation) 감소 등 정신적 측면과 근력 부족, 골밀도 변화, 체구성 변화 등 신체적 기능을 포함하고 있다. 그러나 이러한 다양한 증상에 대해 통일된 진단 방법이 제시되고 있지 않으며, 다양한 테스토스테론과 안드로겐에 관한 연구를 기반으로 몇 가지 진단 지표를 통해 관련성 있는 증상들이 제시되고 있다. 이러한 진단 도구 중 대표적으로 제시되는 것은 ADAM (Androgen Deficiency of the Aging Male) 점수와 AMS(Aging Male Survey) 점수이다. 비록 이들 증상 점수표는 현대적 관점의 테스토스테론 결핍이 정립되기 전에 개발된 것이지만, 치료가 필요한 환자를 감별하고, 관련 증상들을 정의할 때 주로 이용되고 있다.

AMS는 정신적 증상 5항목, 신체적 증상 7항목, 성적증상 5항목의 총 17개 항목으로 구성되어 있으며 증상에 따라 4등급으로 분류한다. 그러나 테스토스테론의 감소로 인한 증상의 선별검사라기보다는 남성갱년기 환자의 삶의 질을 평가하는 점수표로서의 의미가 더 강한 측면이 있다(그림 5).

한국인 남성 갱년기 증상 설문지

아래의 항목 중 당신께서 갖고 계신 증상이 있다면 그 심한 정도를 주어진 네모 칸에 표시 하십시오. 없는 증상에 대해서는 '없음'에 표시 하십시오

		증상의 정도(점수)				
		없음(1)	가벼움(2)	보통(3)	심함(4)	매우심함(5)
1.	몸 상태가 안 좋아진 느낌이다. (전반적인 건강에 대한 주관적인 느낌)					
2.	관절과 근육이 아프다. (허리, 관절, 등이 아프거나 팔 다리가 쑤신다.)					
3.	땀이 지나치게 많이 난다. (갑자기 식은땀이 나거나 긴장하지 않아도 얼굴이 화끈거린다.)					
4.	수면장애가 있다. (잠들기 어렵거나, 자다가 자주 깨거나, 아침에 일찍 깨서 피곤하거나, 깊은 잠을 못자거나, 잠을 못 이룬다.)					
5.	수면시간이 늘지만 그래도 피곤하다.					
6.	잘 흥분한다. (공격적이거나, 사소한 일에 쉽게 화를 내거나, 변덕스럽다.)					
7.	신경이 과민하다. (긴장하거나, 들뜨거나, 조바심을 낸다.)					
8.	항상 불안하다. (전전긍긍한다.)					
9.	신체적으로 기진맥진하고 활력이 떨어진다. (업무수행능력이 떨어지거나, 활발하지 못하거나, 여가활동에 무관심해지거나, 목표량을 달성하지 못하거나, 기력이 없어서 어떤 일을 억지로 해야만 하는 느낌, 즉 예를 들면 아플 때 일 때문에 직장에 억지로 나가는 느낌이다.)					
10.	근력이 저하되고 있다. (허약해진 느낌이다.)					
11.	기분이 우울하다. (기분이 가라앉거나, 슬프거나, 눈물이 맺히거나, 의욕이 없거나, 감정의 변화가 심하거나, 아무 쓸모가 없다고 느껴진다.)					
12.	전성기가 지나가 버린 느낌이다.					

		증상의 정도				
		없음	가벼움	보통	심함	매우심함
13.	정서적으로 탈진한 느낌이다. (신체적, 정신적 고갈된 상태로 부정적 태도와 무력감 및 절망감 등을 겪고 있는 느낌이다.)					
14.	수염이 자라는 속도가 떨어진다.					
15.	정력이 떨어지고 성생활 횟수도 줄고 있다.					
16.	아침에 발기되는 횟수가 줄고 있다.					
17.	성욕이 줄고 성적 충동도 줄고 있다. (성생활의 즐거움이 없어지거나, 성생활을 하고 싶은 욕망이 없어진다.)					
위의 증상들 이외에 다른 증상이 있습니까? 예 아니오 있다면 아래의 빈칸에 써주십시오:						

설문에 응답해 주셔서 감사합니다.

	No	Mild	Moderate	Severe
Psychological factor (6, 7, 8, 11, 13)	5 or below	6-8	9-12	12 or above
Somatovegetative factor (1, 2, 3, 4, 5, 9, 10)	8 or below	9-12	13-18	19 or above
Sexual factor (12, 14, 15, 16, 17)	5 or below	6-7	8-10	11 or above
Total score	17-26	27-36	37-49	50 or above

그림 5. AMS's questionnaire

[출처: Heinemann et al., 2001]

생물학적 활성 테스토스테론치가 낮은 사람들에게 흔한 증상을 토대로 10개 문항으로 구성된 증상 점수표인 ADAM questionnaire는 간단하여 사용하기 간편하고 테스토스테론의 감소를 반영하는 민감도는 높다(그림 6).

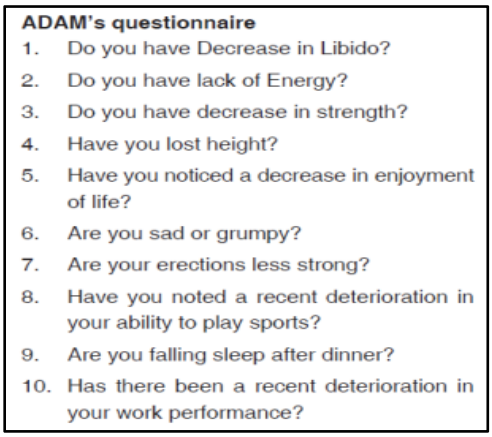

그림 6. ADAM's questionnaire

[출처: Morley et al., 2000]

국내에서도 이런 평가표(표 3)가 번역되어 사용되고 있으며, 자체적으로 개발된 설문지가 사용되고 있기도 하다. 그러나 이런 설문평가 방법은 남성갱년기 선별 검사의 도구로서 사용할 수는 있으나 각각의 점수표를 단독으로 사용하기 보다는 검사를 중복으로 수행하여 더 정확한 평가가 진행될 수 있도록 하는 것이 중요하다. 더욱이, 설문 평가만으로는 테스토스테론의 감소를 특이적으로 반영하는 데 한계가 있으므로 설문을 중복으로 수행하는 것뿐만 아니라. 설문과 동시에 같은 대상에서 앞서 제시한 혈액 지표들까지 동시 평가를 하는 것이 가장 바람직하다.

표 3. 한국어판 ADAM 설문지

문항	ADAM
1	성욕감퇴가 있습니까?
2	기력이 있습니까?
3	체력이나 지구력의 감퇴가 있습니까?
4	키가 줄었습니까?
5	삶의 즐거움이 줄었다고 느낀 적이 있습니까?
6	울적하거나 괜히 짜증이 나십니까?
7	발기가 예전보다 덜 강합니까?
8	운동능력이 최근에 떨어진 것을 느낀 적이 있습니까?
9	저녁식사 후 바로 잠에 빠져 드십니까?
10	일의 수행능력이 최근에 떨어졌습니까?

* 설문지의 1번 또는 7번 문항이 긍정이거나 다른 항목 중 3개 이상이 긍정이면 남성갱년기를 의심함.

추가적으로 남성 성기능지표가 되는 International Index of Erectile Function (IIEF) 설문을 사용하여 남성갱년기의 증상 중 성적 증상을 스크리닝 할 수 있다.

표 4. IIEF questionnaire

1. How often were you able to get an erection during sexual activity?
2. When you had erections with sexual stimulation, how often were your erections hard enough for penetration?
3. When you attempted intercourse, how often were you able to penetrate (enter) your partner?
4. During sexual intercourse, how often were you able to maintain your erection after you had penetrated (entered) your partner?
5. During sexual intercourse, how difficult was it to maintain your erection to completion of intercourse?
6. How many times have you attempted sexual intercourse?
7. When you attempted sexual intercourse, how often was it satisfactory for you?
8. How much have you enjoyed sexual intercourse?
9. When you had sexual stimulation or intercourse, how often did you ejaculate?
10. When you had sexual stimulation or intercourse, how often did you have the feeling of orgasm or climax?
11. How often have you felt sexual desire?
12. How would you rate your level of sexual desire?
13. How satisfied have you been with your overall sex life?
14. How satisfied have you been with your sexual relationship with your partner?
15. How do you rate your confidence that you could get and keep an erection?

[출처: Rosen et al., 1997]

3. 시험 설계 시 고려사항

가. 세포 실험

(1) 시험계

세포 실험은 안드로겐에 대한 민감도가 높은 LNCaP(전립선암세포) 등을 사용하는 것이 일반적이다.

(2) 바이오마커

원료의 갱년기 남성건강 개선을 평가하기 위해 시험물질의 안드로겐 수용체 발현 등을 측정한다.

(3) 통계처리

시험결과는 대조군과 시험군을 통계적으로 비교하여 $p<0.05$ 수준에서 유의성을 판정한다.

나. 인체적용시험

인체적용시험에서 피험자를 정확하고 타당하게 선정하는 것은 인체적용시험을 계획하는 데에 있어 매우 중요한 단계이며, 피험자를 시험에 포함시키는 선정기준(inclusion criteria)과 시험에서 제외시키는 제외기준(exclusion criteria)에 의해 피험자의 시험 참여 여부가 평가된다.

(1) 시험대상

(가) 시험대상자(예시)

○ 남성호르몬 결핍이 의심되는 4가지 부분의 임상적 증상(신체적 증상, 심리적 증상, 심장대사적 증상, 성적 증상) 중 징후가 있는 남성

신체적 증상	심리적 증상
탈모 근육 감소 및 근력 감소 홍조 식은땀	불면증 우울감 기억력 감퇴 피로
심장대사적 증상	**성적 증상**
과체중 혹은 비만 내장비만 대사증후군	성욕 감퇴 발기 부전 사정액 감소

○ 남성호르몬 결핍이 의심되는 4가지 부분의 임상적 증상(신체적 증상, 심리적 증상, 심장대사적 증상, 성적 증상) 중 징후가 있는 남성
○ AMS 등 주관적 지표에서 증상을 호소하는 남성
○ 총 테스토스테론 350 ng/dL 이하인 경우
(한국남성과학회 및 갱년기학회 기준)
○ 반드시 남성호르몬 수치 저하와 임상적 증상이 병행되어야 함.

(나) 대상자 제외기준(예시)

○ 성기능이상
○ 전립선암 과거력이 있는 경우
○ 전립선특이항원(PSA) 수치가 높은 경우 ≥4.0 ng/mL
○ 심혈관계질환을 동반한 경우
○ 혈중 크레아틴 농도 〉2.5 mg/dL
○ BMI≥35 kg/m^2
○ 남성 갱년기 유사 증상 치료를 위한 약물 처방의 경우
: phosphodiesterase-5(PDE-5) inhibitors, TRT, anti-androgen, statins, fibrates, niacin, steroid, fish oil, colestin, fiber-based laxatives, phytosterol margarines, anti-diabetics, antiplatelet, thyroxine, diuretics, or beta-blockers, erectile dysfunction(ED) treatment

(2) 시험설계

무작위배정, 위약대조연구(randomized, controlled trial; RCT)를 기본으로 한다.

(3) 바이오마커

갱년기 남성건강과 관련 있는 호르몬과 효소의 양, 활성, 단백질, mRNA 발현을 측정한다.

(4) 통계처리

시험결과는 대조군과 시험군을 통계적으로 비교하여 $p<0.05$수준에서 유의성을 판정한다

4. 안전성 평가지표

안전성 평가에는 간독성검사, 전립선건강 검사를 시행하는 것이 권장된다. 간기능검사의 경우 혈액 중 AST 및 ALT 수치의 확인이 필요하고 전립선건강(전립선특이항원, PSA)등이 이에 해당된다.

(1) 간독성

섭취에 의한 간독성이 있는 경우 위장관에서 흡수 후 간 문맥을 거쳐 간에서 간독성을 나타내는데 간효소의 증가, 담즙 정체, 간자색반병(liver peliosis) 등을 유발한다. 따라서 간독성 여부 판단을 위해 혈중 AST, ALT 수치를 측정한다.

(2) 전립선 건강

중년 이후 남성 하부요로증상의 원인 대부분을 차지하는 전립선비대증의 발생원인은 일차적으로 남성호르몬이 관여하는 것으로 잘 알려져 있다. 테스토스테론을 투여함으로써 투여하지 않는 남성에 비해 전립선의 부피가 주로 정상 범위 내에서 유의하게 증가하는데 이 변화는 첫 6개월에 주로 나타난다.

이와 유사하게 기능성 소재의 투여를 통해 남성호르몬이 증가되는 경향이 관찰되는 경우, 잠재성 전립선 암의 현증화가 문제이므로 이 경우는 전립선특이항원(prostate-specific antigen, PSA)의 면밀한 추적조사가 중요하다.

Ⅳ 참고문헌

1. 건강기능식품 기능성평가 가이드, 식품의약품안전처, 2015
2. Abbasi AA, Rudman D, Wilson CR, Drinka PJ, Basu SN, Mattson DE, Richardson TJ. Observations on nursing home residents with a history of hip fracture. Am J Med Sci. 310(6):229-234, 1995
3. Amin S, Zhang Y, Sawin CT, Evans SR, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW, Felson DT. Association of hypogonadism and estradiol levels with bone mineral density in elderly men from the Framingham study. Ann Intern Med. 133(12):951-963, 2000
4. Anawalt BD. Guidelines for testosterone therapy for men: how to avoid a mad (t)ea party by getting personal. J Clin Endocrinol Metab. 95(6):2614-2617, 2010
5. Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, Murad MH, Guey LT, Wittert GA. Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 96(10):3007-19, 2011
6. Barrett-Connor E, Mueller JE, von Muhlen DG, Laughlin GA, Schneider DL, Sartoris DJ. Low levels of estradiol are associated with vertebral fractures in older men, but not women: the Rancho Bernardo Study. J Clin Endocrinol Metab. 85(1):219-223, 2000
7. Bassil N, Alkaade S, Morley JE. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. Ther Clin Risk Manag. 5(3):427-448, 2009
8. Baumgartner RN, Waters DL, Gallagher D, Morley JE, Garry PJ. Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. Mech Ageing Dev. 107(2): 123-136, 1999
9. Bercea RM, Mihaescu T, Cojocaru C, Bjorvatn B. Fatigue and serum testosterone in obstructive sleep apnea patients. Clin Respir J. 9(3):342-9, 2015
10. Bhasin S, Calof OM, Storer TW, Lee ML, Mazer NA, Jasuja R, Montori VM, Gao W, Dalton JT. Drug insight: Testosterone and selective androgen receptor modulators as anabolic therapies for chronic illness and aging. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2(3):146-159, 2006
11. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM, Task Force ES. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 95(6):2536-2559, 2010

12. Bhasin S, Taylor WE, Singh R, Artaza J, Sinha-Hikim I, Jasuja R, Choi H, Gonzalez-Cadavid NF. The mechanisms of androgen effects on body composition: mesenchymal pluripotent cell as the target of androgen action. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 58(12):M1103-1110, 2003
13. Bove R, Musallam A, Healy B, Raghavan K, Glanz B, Bakshi R, Weiner H, De Jager P, Miller K, Chitnis T. Low testosterone is associated with disability in men with multiple sclerosis. Mult Scler. 20(12):1584-92, 2014
14. Bremner WJ. Testosterone deficiency and replacement in older men. N Engl J Med. 363(2):189-191, 2010
15. Buvat J, Maggi M, Gooren L, Guay AT, Kaufman J, Morgentaler A, Schulman C, Tan HM, Torres LO, Yassin A, Zitzmann M. Endocrine aspects of male sexual dysfunctions. J Sex Med. 7(4 Pt 2):1627-1656, 2010
16. Cai X, Tian Y, Wu T, Cao CX, Li H, Wang KJ. Metabolic effects of testosterone replacement therapy on hypogonadal men with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Asian J Androl. 16(1):146-152, 2014
17. Carruthers M. The paradox dividing testosterone deficiency symptoms and androgen assays: a closer look at the cellular and molecular mechanisms of androgen action. J Sex Med. 5(4):998-1012, 2008
18. Chiang HC, Chien YC, Lin PY, Lee HL, Chen YL. Asessing men with erectile dysfunction before and after living donor liver transplantation in real-world practice: Integrating laboratories into clinical settings. PLoS One. 13(11): e0206438, 2018
19. Clapauch R, Braga DJ, Marinheiro LP, Buksman S, Schrank Y. Risk of late-onset hypogonadism (andropause) in Brazilian men over 50 years of age with osteoporosis: usefulness of screening questionnaires. Arq Bras Endocrinol Metabol. 52(9):1439-1447, 2008
20. Colvard DS, Eriksen EF, Keeting PE, Wilson EM, Lubahn DB, French FS, Riggs BL, Spelsberg TC. Identification of androgen receptors in normal human osteoblast-like cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 86(3):854-857, 1989
21. Couillard C, Gagnon J, Bergeron J, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Despres JP, Bouchard C. Contribution of body fatness and adipose tissue distribution to the age variation in plasma steroid hormone concentrations in

men: the HERITAGE Family Study. J Clin Endocrinol Metab. 85(3):1026-1031, 2000

22. Cunningham GR, Toma SM. Clinical review: Why is androgen replacement in males controversial?. J Clin Endocrinol Metab. 96(1):38-52, 2011
23. Cupisti S, Dittrich R, Binder H, Beckmann MW, Mueller A. Evaluation of biochemical hyperandrogenemia and body mass index in women presenting with amenorrhea. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 115(5):298-302, 2007
24. Del Fabbro E, Hui D, Nooruddin ZI, Dalal S, Dev R, Freer G, Roberts L, Palmer JL, Bruera E. Associations among hypogonadism, C-reactive protein, symptom burden, and survival in male cancer patients with cachexia: a preliminary report. J Pain Symptom Manage. 39(6):1016-1024, 2010
25. Dev R, Hui D, Dalal S, Nooruddin ZI, Yennurajalingam S, Del Fabbro E, Bruera E. Association between serum cortisol and testosterone levels, opioid therapy, and symptom distress in patients with advanced cancer. J Pain Symptom Manage. 41(4):788-795, 2011
26. Dev R, Hui D, Del Fabbro E, Delgado-Guay MO, Sobti N, Dalal S, Bruera E. Association between hypogonadism, symptom burden, and survival in male patients with advanced cancer. Cancer. 120(10):1586-1593, 2014
27. Diaz-Arjonilla M, Schwarcz M, Swerdloff RS, Wang C. Obesity, low testosterone levels and erectile dysfunction. Int J Impot Res. 21(2):89-98, 2009
28. Dobs AS. The role of accurate testosterone testing in the treatment and management of male hypogonadism. Steroids. 73(13):1305-1310, 2008
29. Dobs AS, Morgentaler A. Does testosterone therapy increase the risk of prostate cancer?. Endocr Pract. 14(7):904-911, 2008
30. Ferlin A, Schipilliti M, Vinanzi C, Garolla A, Di Mambro A, Selice R, Lenzi A, Foresta C. Bone mass in subjects with Klinefelter syndrome: role of testosterone levels and androgen receptor gene CAG polymorphism. J Clin Endocrinol Metab. 96(4):E739-745, 2011
31. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M, Lampropulos JF, Albuquerque F, Mullan RJ, Agrwal N, Elamin MB, Gallegos-Orozco JF, Wang AT, Erwin PJ, Bhasin S, Montori VM. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab, 95(6): 2560-2575, 2010

32. Foresta C, Strapazzon G, De Toni L, Perilli L, Di Mambro A, Muciaccia B, Sartori L, Selice R. Bone mineral density and testicular failure: evidence for a role of vitamin D 25-hydroxylase in human testis. J Clin Endocrinol Metab, 96(4):E646-652, 2011
33. Francomano D, Bruzziches R, Natali M, Aversa A, Spera G. Cardiovascular effect of testosterone replacement therapy in aging male. Acta Biomed, 81 Suppl 1:101-106, 2010
34. Freeman ER, Bloom DA, McGuire EJ. A brief history of testosterone. J Urol, 165(2):371-373, 2001
35. Fukui M, Tanaka M, Toda H, Okada H, Ohnishi M, Mogami S, Kitagawa Y, Hasegawa G, Yoshikawa T, Nakamura N. Andropausal symptoms in men with Type 2 diabetes. Diabet Med. 29(8):1036-1042, 2012
36. Gandaglia G, Briganti A, Jackson G, Kloner RA, Montorsi F, Montorsi P, Vlachopoulos C. A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease. Eur Urol. 65(5):968-978, 2014
37. Gooren LJ. Diagnostic approach to the aging male. World J Urol. 20(1):17-22, 2002
38. Gur S, Kadowitz PJ, Serefoglu EC, Hellstrom WJ. PDE5 inhibitor treatment options for urologic and non-urologic indications: 2012 update. Curr Pharm Des. 18(34):5590-5606, 2012
39. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Baltimore Longitudinal Study of A, Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Clin Endocrinol Metab. 86(2):724-731, 2001
40. Heaton JP, Morales A. Andropause-a multisystem disease. Can J Urol. 8(2):1213-1222, 2001
41. Heinemann L, Saad F, Thiele K, Wood-Dauphinee S, The Aging Males Symptoms rating scale: cultural and linguistic validation into English. Aging Male. 4(1):14-22. 2001
42. Heinemann L, Zimmermann T, Vermeulen A, Thiel C, Hummel W. A new 'aging males' symptoms' rating scale. Aging Male. 2(2):105-14, 1999
43. Hellstrom WJ, Paduch D, Donatucci CF. Importance of hypogonadism and testosterone replacement therapy in current urologic practice: a review. Int Urol

Nephrol. 44(1):61-70, 2012

44. Hong BS, Ahn TY. Recent trends in the treatment of testosterone deficiency syndrome. Int J Urol. 14(11):981-985, 2007
45. Hong JH, Ahn TY. Oral testosterone replacement in Korean patients with PADAM. Aging Male. 5(1):52-56, 2002
46. Ibebunjo C, Eash JK, Li C, Ma Q, Glass DJ. Voluntary running, skeletal muscle gene expression, and signaling inversely regulated by orchidectomy and testosterone replacement. Am J Physiol Endocrinol Metab. 300(2):E327-340, 2011
47. Isidori AM, Buvat J, Corona G, Goldstein I, Jannini EA, Lenzi A, Porst H, Salonia A, Traish AM, Maggi M. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment-a systematic review. Eur Urol. 65(1):99-112, 2014
48. Jackson JA, Riggs MW, Spiekerman AM. Testosterone deficiency as a risk factor for hip fractures in men: a case-control study. Am J Med Sci. 304(1):4-8, 1992
49. Jones TH, Arver S, Behre HM, Buvat J, Meuleman E, Moncada I, Morales AM, Volterrani M, Yellowlees A, Howell JD, Channer KS, Investigators T. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). Diabetes Care. 34(4):828-837, 2011
50. Kaiser MJ, Bandinelli S, Lunenfeld B, The nutritional pattern of frailty - Proceedings from the 5th Italian Congress of Endocrinology of Aging, Parma, Italy, 27-28 March 2009. Aging Male. 12(4):87-94, 2009
51. Kaltsas GA, Korbonits M, Isidori AM, Webb JA, Trainer PJ, Monson JP, Besser GM, Grossman AB. How common are polycystic ovaries and the polycystic ovarian syndrome in women with Cushing's syndrome?. Clin Endocrinol (Oxf), 53(4): 493-500, 2000
52. Kang J, 2nd, Ham BK, Oh MM, Kim JJ, Moon du G, Correlation between serum total testosterone and the AMS and IIEF questionnaires in patients with erectile dysfunction with testosterone deficiency syndrome. Korean J Urol. 52(6):416-420, 2011
53. Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. Endocr Rev. 26(6):833-76, 2005
54. Kaufman JM. Role of sex steroids in the regulation of bone metabolism in the

adult skeleton. Ann Endocrinol (Paris). 67(2):119-122, 2006
55. Keenan HA. Do erectile dysfunction and cardiovascular disease have the same mechanism?. Eur Urol. 65(5):979-980, 2014
56. Khera M, Crawford D, Morales A, Salonia A, Morgentaler A. A new era of testosterone and prostate cancer: from physiology to clinical implications. Eur Urol. 65(1):115-123, 2014
57. Kim KM. Late-onset hypogonadism. Korean J Fam Prac. 3:245-254, 2013
58. Koritsiadis G, Stravodimos K, Mitropoulos D, Doumanis G, Fokitis I, Koritsiadis S, Constantinides C. Androgens and bladder outlet obstruction: a correlation with pressure-flow variables in a preliminary study. BJU Int, 101(12):1542-1546, 2008
59. Krabbe S, Hummer L, Christiansen C. Serum levels of vitamin D metabolites and testosterone in male puberty. J Clin Endocrinol Metab. 62(3):503-507, 1986
60. Koch L. Metabolism: Testosterone replacement therapy improves the metabolic syndrome. Nat Rev Endocrinol. 6(12):652, 2010
61. Lunenfeld B. An aging world - the role of The International Society of Men's Health and Aging and its European arm. Aging Male. 12(4):119-121, 2009
62. Lunenfeld B, Nieschlag E. Testosterone therapy in the aging male. Aging Male. 10(3):139-153, 2007
63. Lunenfeld B, Saad F, Hoesl CE. ISA, ISSAM and EAU recommendations for the investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: scientific background and rationale. Aging Male. 8(2):59-74, 2005
64. Ly LP, Handelsman DJ. Empirical estimation of free testosterone from testosterone and sex hormone-binding globulin immunoassays. Eur J Endocrinol, 152(3):471-478, 2005
65. M Webb C, Collins P. Role of Testosterone in the Treatment of Cardiovascular Disease. Eur Cardiol. 12(2):83-87, 2017
66. Mahmoud A, Comhaire FH. Mechanisms of disease: late-onset hypogonadism. Nat Clin Pract Urol. 3(8):430-438, 2006
67. Mas M. Clinical and biochemical diagnosis of androgenic deficit in adult men. Arch Esp Urol. 66(7):639-651, 2013
68. Miner MM, Sadovsky R. Evolving issues in male hypogonadism: evaluation, management, and related comorbidities. Cleve Clin J Med. 3:S38-46, 2007
69. Mirone V, Imbimbo C, Fusco F, Verze P, Creta M, Tajana G. Androgens and

morphologic remodeling at penile and cardiovascular levels: a common piece in complicated puzzles?. Eur Urol. 56(2):309-316, 2009

70. Moore C. Physiology of the testis. JAMA. 116(15):1638-1644, 1941
71. Morales A. Determining the role of testosterone deficiency in sexual function: the beginning of the end or the end of the beginning?. Eur Urol. 65(1):113-114, 2014
72. Morales A, Bain J, Ruijs A, Chapdelaine A, Tremblay RR. Clinical practice guidelines for screening and monitoring male patients receiving testosterone supplementation therapy. Int J Impot Res. 8(2):95-97, 1996
73. Morales A, Lunenfeld B. International Society for the Study of the Aging M, Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. International Society for the Study of the Aging Male. Aging Male. 5(2):74-86, 2002
74. Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCready D, Perry HM. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. Metabolism. 49(9):1239-1242, 2000
75. Muraleedharan V, Marsh H, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. Eur J Endocrinol. 169(6):725-733, 2013
76. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morley JE, Schulman C, Wang C, Weidner W, Wu FC. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. J Androl. 27(2):135-137, 2006
77. Raynaud JP, Tichet J, Born C, Taieb C, Igigabel P, Giton F, Fiet J. Aging Male Questionnaire in normal and complaining men. J Sex Med. 5(11):2703-2712, 2008
78. Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. N Engl J Med. 350(5):482-492, 2004
79. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. Endocr Rev. 23(3):279-302, 2002
80. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology. 49(6):822-830, 1997

81. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. J Clin Endocrinol Metab. 92(2):405-413, 2007
82. Ross PD. Osteoporosis. Frequency, consequences, and risk factors. Arch Intern Med. 156(13):1399-1411, 1996
83. Saad F, Grahl AS, Aversa A, Yassin AA, Kadioglu A, Moncada I, Eardley I. Effects of testosterone on erectile function: implications for the therapy of erectile dysfunction. BJU Int. 99(5):988-992, 2007
84. Schwarz ER, Phan A, Willix RD, Jr.. Andropause and the development of cardiovascular disease presentation-more than an epi-phenomenon. J Geriatr Cardiol. 8(1):35-43, 2011
85. Seidman SN. Testosterone deficiency and mood in aging men: pathogenic and therapeutic interactions. World J Biol Psychiatry. 4(1):14-20, 2003
86. Seidman SN. Androgens and the aging male. Psychopharmacol Bull. 40(4):205-218, 2007
87. Serefoglu EC, Hellstrom WJ. Treatment of Peyronie's disease: 2012 update. Curr Urol Rep. 12(6):444-452, 2011
88. Sharma V, Perros P. The management of hypogonadism in aging male patients. Postgrad Med, 121(1):113-121, 2009
89. Shores MM, Matsumoto AM, Sloan KL, Kivlahan DR. Low serum testosterone and mortality in male veterans. Arch Intern Med. 166(15):1660-5, 2006
90. Singh R, Artaza JN, Taylor WE, Braga M, Yuan X, Gonzalez-Cadavid NF, Bhasin S. Testosterone inhibits adipogenic differentiation in 3T3-L1 cells: nuclear translocation of androgen receptor complex with beta-catenin and T-cell factor 4 may bypass canonical Wnt signaling to down-regulate adipogenic transcription factors. Endocrinology. 147(1):141-154, 2006
91. Singh R, Artaza JN, Taylor WE, Gonzalez-Cadavid NF, Bhasin S. Androgens stimulate myogenic differentiation and inhibit adipogenesis in C3H 10T1/2 pluripotent cells through an androgen receptor-mediated pathway. Endocrinology. 144(11):5081-5088, 2003
92. Sinha-Hikim I, Artaza J, Woodhouse L, Gonzalez-Cadavid N, Singh AB, Lee MI, Storer TW, Casaburi R, Shen R, Bhasin S. Testosterone-induced increase in muscle size in healthy young men is associated with muscle fiber hypertrophy.

Am J Physiol Endocrinol Metab. 283(1):E154-164, 2002

93. Sinha-Hikim I, Roth SM, Lee MI, Bhasin S. Testosterone-induced muscle hypertrophy is associated with an increase in satellite cell number in healthy, young men. Am J Physiol Endocrinol Metab. 285(1):E197-205, 2003
94. Sinha-Hikim I, Taylor WE, Gonzalez-Cadavid NF, Zheng W, Bhasin S. Androgen receptor in human skeletal muscle and cultured muscle satellite cells: up-regulation by androgen treatment. J Clin Endocrinol Metab. 89(10):5245-5255, 2004
95. Silverthorn DU (고영규 외13인 역) (2014) 인체생리학, 제26장 생식과 발달, 6ed, 라이프사이언스
96. Stanley HL, Schmitt BP, Poses RM, Deiss WP. Does hypogonadism contribute to the occurrence of a minimal trauma hip fracture in elderly men?. J Am Geriatr Soc. 39(8):766-771, 1991
97. Tenover JS. Effects of testosterone supplementation in the aging male. J Clin Endocrinol Metab. 75(4):1092-1098, 1992
98. Traish AM, Saad F, Guay A. The dark side of testosterone deficiency: II. Type 2 diabetes and insulin resistance. J Androl. 30(1):23-32, 2009
99. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. J Clin Endocrinol Metab. 84(10):3666-3672, 1999
100. Vigen R, O'Donnell CI, Baron AE, Grunwald GK, Maddox TM, Bradley SM, Barqawi A, Woning G, Wierman ME, Plomondon ME, Rumsfeld JS, Ho PM. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. JAMA. 310(17):1829-1836, 2013
101. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A, Morley JE, Schulman C, Thompson IM, Weidner W, Wu FC. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Int J Androl. 32(1):1-10, 2009
102. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A, Morley JE, Schulman C, Thompson IM, Weidner W, Wu FC. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Int J Impot Res. 21(1):1-8, 2009

103. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A, Morley JE, Schulman C, Thompson IM, Weidner W, Wu FC. International Society of A, International Society for the Study of Aging M, European Association of U, European Academy of A, American Society of A, Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. J Androl. 30(1):1-9, 2009
104. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A, Morley JE, Schulman C, Thompson IM, Weidner W, Wu FC. International Society of A, International Society for the Study of Aging M, European Association of U, European Academy of A, American Society of A, Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. Eur Urol. 55(1):121-130, 2009
105. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff RS, Behre H, Hellstrom WJ, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A, Morley JE, Schulman C, Thompson IM, Weidner W, Wu FC. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Aging Male. 12(1):5-12, 2009
106. Yassin AA, El-Sakka AI, Saad F, Gooren LJ. Lower urinary-tract symptoms and testosterone in elderly men. World J Urol. 26(4):359-364, 2008
107. Yeap BB. Testosterone and ill-health in aging men. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 5(2):113-121, 2009
108. Zarrouf FA, Artz S, Griffith J, Sirbu C, Kommor M. Testosterone and depression: systematic review and meta-analysis. J Psychiatr Pract. 15(4):289-305, 2009
109. Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. J Clin Endocrinol Metab. 91(11):4335-4343, 2006

건강기능식품 기능성 평가 가이드(민원인 안내서)

- '갱년기 남성건강에 도움을 줄 수 있음' 편 -

발 행 인 : 이동희

편 집 위 원 장 : 황인균

편 집 위 원 : 이혜영, 권용관, 허수정, 서은채, 국주희, 김준영, 이미영, 오재명, 황경미, 방수진, 이요아, 정혜진, 김선후, 송진희

발 행 처 : 식품의약품안전평가원

발 행 일 : 2019년 6월

문 의 처 : 식품위해평가부 영양기능연구팀

(043-719-4416, 4421, 4423, 4428, 4430)

청렴韓세상
"청렴한 식약처 국민 안심의 시작"

National Institute of Food and Drug Safety Evaluation

건강기능식품 기능성 평가 가이드

'갱년기 남성건강에 도움을 줄 수 있음' 편

청렴韓세상 Korea a country of integrity

【부패. 공익신고】 신고자 및 신고내용은 보호됩니다.

▶ 식약처 홈페이지 "국민소통 〉 국민신문고 〉 부패.공익신고" 코너
▶ 식약처 홈페이지 "국민소통 〉 신고센터 〉 부패.공익신고 상담" 코너

| **식품의약품안전평가원** | **영양기능연구팀** 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명로 187 오송보건의료행정타운
https://www.mfds.go.kr (식품의약품안전처) https://www.nifds.go.kr (식품의약품안전평가원)