



2012 대한임상건강증진학회 추계 통합학술대회

연수강좌

남성 갱년기 치료의 최신지견

김광민

아주대학교 의과대학

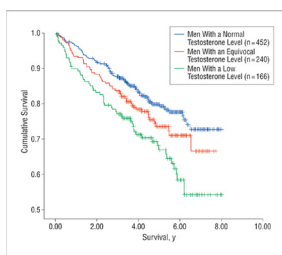
내용

- 남성갱년기를 치료해야 하는 이유
- 남성갱년기 환자 찾아내기
- 남성갱년기 치료

남성갱년기를 치료해야 하는 이유

- 낮은 남성호르몬이 높은 사망률과 관련
- 대사증후군과 관련
- 치료 시 대사증후군 인자 및 당뇨병에서 혈당 개선 효과
- 삶의 질 개선 효과

남성호르몬 저하가 사망률 증가와 관련이 있다



Survival times are shorter in men with low T

Shores MM et al. Arch Intern Med. 2006;166:1660-1665

- **Men with low testosterone levels** were found to have a **88% greater mortality risk due to all causes** than men with normal testosterone levels
- Similar findings in the EPIC-Norfolk and Rancho Bernardo studies

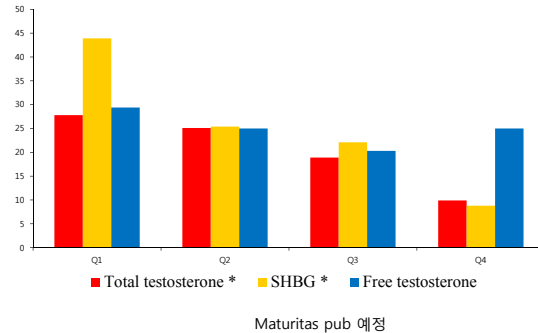
대사증후군/당뇨병이 있는 남성에서의 Testosterone

- 대사증후군 인자의 정도 및 혈중 테스토스테론은 역의 상관관계
- 허리둘레와 테스토스테론은 역의 상관관계
- 당뇨병과 테스토스테론은 역의 상관관계

Testosterone in Men Suffering from the Metabolic Syndrome

- Epidemiological, longitudinal studies; low testosterone is an independent risk factor for the development of both the metabolic syndrome and type 2 diabetes in later life.
- Low testosterone is a risk factor for metabolic syndrome and diabetes in men who were not initially obese. --- MMAS ---

Prevalence of metabolic syndrome according to sex hormone quartiles(Korean data)



Summary for Effects of testosterone on Type 2 diabetes and components of Mets

- Improvement in insulin resistance and HbA1c, coupled with reductions in visceral obesity and improvements in body composition in all studies.
- Beneficial effects on lipids and blood pressure in some, but not all

남성갱년기의 정의

- 노화과정과 관련이 있으며, 특징적인 증상과 혈중 남성 호르몬 결핍(젊은 건강한 성인 남성의 참고치 이하로)으로 특징 지워지는 임상적, 생화학적 증후군
- 삶의 질에 중대한 변화를 일으키며, 골, 지방조직, 근육, 조혈, 뇌, 피부 등 다중 기관의 기능에 안 좋은 영향

2008 ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations
Morales A & Lunenfeld B 2002, *The Aging Male*;5:74-86.

남성갱년기의 발병률 및 유병률

- 연령에 따라서 증가; 흔한 질환
- Symptomatic androgen deficiency 발병률;
 - 12.3% per 1000 person-years
 - 5.9%, 11.2%, 23.3% per 1000 person-years (40대, 50대, 60대)
- 유병률; 5.6 % - 12.3%,
 - 연령, 허리둘레, 자신이 느끼는 건강상태, 동반 질환 등에 의해 증가

J Clin Endocrinol Metab, 2004;89
Morley JE, *Metabolism* 1997; 46:410-413.
Ferrini RL, *Am J Epidemiol* 1998;147:750-754.
Harman SM, *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:724-731.
Andre B. Araujo, *J Clin Endocrinol Metab* 92: 4241-4247, 2007

남성호르몬 저하

- 복잡하고 다양한 병인
- 낮은 남성호르몬: 스트레스, 노화, 질병, 그리고 약물 복용 등과 관계
- 많은 임상 질병
 - 급성의 심한 질환
 - 만성 질환: 당뇨병, 심혈관 질환, 고혈압, hereditary hemochromatosis, HIV virus infection
 - 음주, 흡연 등의 생활습관
 - 영양 결핍 혹은 비만



Diagnosis and evaluation of patients with suspected androgen deficiency(I)

- Making a diagnosis of androgen deficiency only in men with consistent symptoms and signs and unequivocally low serum testosterone levels.

TABLE 1. Symptoms and signs suggestive of androgen deficiency in men

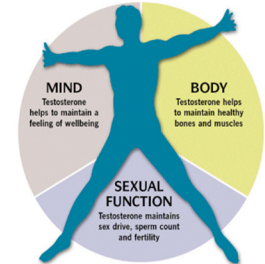
A. More specific symptoms and signs
Incomplete or delayed sexual development, eunuchoidism
Reduced sexual desire (libido) and activity
Decreased spontaneous erections
Breast discomfort, gynecomastia
Loss of body (axillary and pubic) hair, reduced shaving
Very small (especially <5 ml) or shrinking testes
Inability to father children, low or zero sperm count
Height loss, low trauma fracture, low bone mineral density
Hot flushes, sweats
B. Other less specific symptoms and signs
Decreased energy, motivation, initiative, and self-confidence
Feeling sad or blue, depressed mood, dysthymia
Poor concentration and memory
Sleep disturbance, increased sleepiness
Mild anemia (normochromic, normocytic, in the female range)
Reduced muscle bulk and strength
Increased body fat, body mass index
Diminished physical or work performance

J Clin Endocrinol Metab 95: 2536-2559, 2010

남성 갱년기의 대표적 임상 증상

- 신체적 특징의 변화
 - 복부비만 (Fat Mass 증가 & Lean body mass 감소)
 - 근육량 및 근력감소
 - 골밀도 감소
 - 체모 감소 및 피부 변화
- 기분의 변화
 - 의욕감소 (우울감)
 - 기억력 집중력 감소
 - 인지기능감소
 - 피로감 증가
- 성기능 저하
 - 성욕 감퇴
 - 발기력 저하, 특히 야간 발기능 저하
 - semen amount 감소

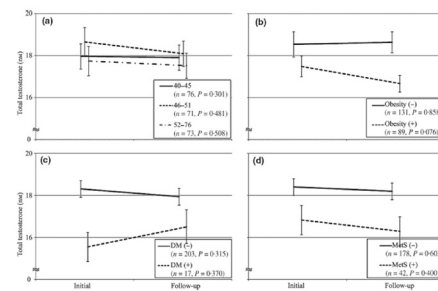
Note: Sexual symptoms may be absent



TDS 진단

- 남성호르몬 결핍을 의미하는 증상과 징후
- 가장 흔한 증상: 성욕 저하(?)
- 발기 부전, 근육량 감소 및 근력 감소, 체지방 증가, 골밀도 감소 및 골다공증, 활력 감소 및 우울감 등
- 저성선증에 특징적인 증상, 징후는 없으나, 증상, 징후가 남성호르몬 결핍의 가능성을 높임.
- 낮은 혈중 남성호르몬과 더불어 하나 이상의 증상

The changes of mean total testosterone levels during the follow-up intervals are described according to age tertiles (a), obesity (b), DM (c), and metabolic syndrome (d)



Clinical Endocrinology (2012) 77, 296-301

어떤 사람이 잘 생기나?

- 노화
- 생활습관: 비만, 과도한 음주, 스트레스
- 만성 질환: 고혈압, 심혈관 질환, 당뇨, 만성폐쇄성폐질환 등

남성갱년기 진료지침

- Testosterone Therapy in Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline (2010)
 - J Clin Endocrinol Metab 95: 2536-2559, 2010 -
- ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males (2008)
 - European Journal of Endocrinology (2008) 159: 507-514 -



권고와 증거(1)

- 초기 진단 검사
 - 믿을 만한 검사 방법에 의하여 아침 총 남성호르몬 측정
- 혈중 남성호르몬은 아침에 최고조에 달하는 일중 변동

J Clin Endocrinol Metab 95: 2536-2559, 2010

권고와 증거(2)

- 진단의 확진; 총 남성 호르몬의 반복 측정이 필요
- 초기 남성호르몬 수치가 경도의 저성선증 범주에 들었던 남성의 30%가 반복 측정에서 정상 남성호르몬 수치
- 건강하고 젊은 남성의 15%가 일중 24시간 동안에 정상 범주 이하로 떨어지기도
- 한 번의 남성호르몬 측정이 개인의 수준을 특정화시키기에는 불충분할 정도로 남성 호르몬 Day-to-day variations 이 충분히 크게 나타남
- Assay-to-assay variability
 - liquid chromatography tandem mass spectrometry
 - > immunoassay

J Clin Endocrinol Metab 95: 2536-2559, 2010

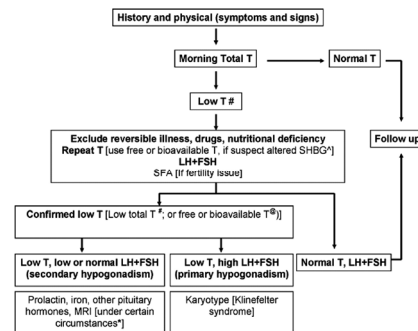
권고와 증거(3)

- 총 남성호르몬 농도가 정상 범주의 하한치 가까이 있으면서 SHBG 변이가 있을 것이라고 의심되는 사람에서, 정확하고 신뢰 있는 방법을 사용하여 유리형 혹은 생이용가능한 남성호르몬 측정이 필요

0.5-3% Free (unbound)	Bioavailable T	Total T
42% Weakly bound to albumin		
55% Bound with high affinity to SHBG (biologically inactive)		

J Clin Endocrinol Metab 95: 2536-2559, 2010

An approach for the diagnostic evaluation of adult men suspected of having androgen deficiency



Bhasin, S. et al. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:2536-2559

남성호르몬 결핍이라고 판단되는 경우 추가 평가

- 일차성 저성선증과 이차성 저성선증을 구별하기 위한 혈중 LH 와 FSH 측정 권장
- 이차성 저성선증에서 시상하부 혹은 뇌하수체 기능 부전의 원인을 찾기 위한 세밀한 평가가 필요
- 불명확 원인에 의한 일차성 저성선증에서, 특히 정소의 부피가 6 ml 이하인 경우 Klinefelter 증후군을 배제하기 위하여 karyotype 평가 필요
- 심한 남성호르몬 결핍 혹은 낮은 손상 골절이 있는 경우 DEXA 골밀도 검사 권장

J Clin Endocrinol Metab 95: 2536-2559, 2010

내용

- 남성갱년기를 치료해야 하는 이유
- 남성갱년기 환자 찾아내기
- 남성갱년기 치료



남성호르몬 보충 요법시 고려사항

- 남성호르몬 보충요법에 의해 실제로 호전이 될수 있는 임상적 증후군이어야
- 남성호르몬 결핍을 확인하는 방법
- 남성호르몬 치료에 의해 환자를 치료해야 하는 임상적 증상들을 실제로 개선시킬 수 있는 것인지

남성호르몬 제제의 선택?

- 경구용, 주사용, 패취 혹은 겔 제제
- 제제 선택에 따라서 결과에서 의미있는 변화들이 있는지 여부

Treatment of androgen deficiency with testosterone (I)

- We recommend testosterone therapy for symptomatic men with classical androgen deficiency syndromes aimed at inducing and maintaining **secondary sex characteristics and at improving their sexual function, sense of well-being, and bone mineral density.**
- We suggest initiating testosterone therapy with any of the following regimens, chosen on the basis of the patient's preference, consideration of pharmacokinetics, treatment burden, and cost.

J Clin Endocrinol Metab 95: 2536–2559, 2010

TABLE 4. Conditions in which testosterone administration is associated with a high risk of adverse outcome and for which we recommend against using testosterone

- Very high risk of serious adverse outcomes
Metastatic prostate cancer Breast cancer
- Moderate to high risk of adverse outcomes
Unevaluated prostate nodule or induration
PSA >4 ng/ml (>3 ng/ml in individuals at high risk for prostate cancer)
Hematocrit >50%
Severe lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hypertrophy as indicated by AUA/IPSS >19
Uncontrolled or poorly controlled congestive heart failure
- Untreated obstructive sleep apnea

J Clin Endocrinol Metab 95: 2536–2559, 2010

Monitoring of men receiving testosterone therapy

1. 치료에 반응하는지, 부작용이 나타나는지 치료 시작후 3개월, 그리고 일년마다 환자를 평가
2. 치료 시작후 2-3개월후 남성호르몬 검사: 혈중 남성호르몬이 정상값의 중간정도까지 상승하는 것이 목표치
3. 치료시작시, 3개월 후 그리고 해마다 hematocrit 측정
4. 치료 시작시, 3개월후 수치 직장검사와 PSA 측정, 그리고 그 이후에는 환자의 연령, 인종에 의존한 전립선암 선별 지침에 따라서 진행

J Clin Endocrinol Metab. 2006 Jun;91(6):1995-2010

Summary (1)

- Testosterone is a key player in glucose homeostasis, lipid metabolism, and cardiovascular pathology
- Its deficiency leads to a serious deterioration of the health of men expressing itself in the metabolic syndrome and its sequels: diabetes mellitus type 2 and atherosclerotic disease accelerating morbidity and mortality
- Normalization of testosterone levels may improve insulin sensitivity and have favorable effects on visceral adiposity and lipid profiles



Summary (2)

- 흔한 질환으로 연령, 증상 및 징후, 관련 질환 등을 고려할 경우 진단 가능성이 높아짐
- 적극적으로 찾아내고 치료하려는 노력이 필요