

관상동맥경화증인 과체중 남성에서 열량제한과 Testosterone 투여가 체지방 분포 및 혈청 지질 농도에 미치는 영향*

이종호¹⁾ · 채지숙^{2)§} · 고수정¹⁾ · 강석민³⁾ · 최동훈³⁾ · 장양수³⁾

연세대학교 생활과학대학 식품영양학과,¹⁾ 연세대학교 노화과학연구소,²⁾ 연세대학교 의과대학 심장내과³⁾

Caloric Restriction vs Testosterone Treatment : The Effect on Body Fat Distribution and Serum Lipid Levels in Overweight Male Patients with Coronary Artery Disease *

Lee, Jong Ho¹⁾ · Chae, Jey Sook^{2)§} · Koh, Soo Jeong¹⁾
Kang, Seok-Min³⁾ · Choi, Dong Hoon³⁾ · Jang, Yang Soo³⁾

Department of Food and Nutrition,¹⁾ College of Human Ecology, Yonsei University, Seoul 120-749, Korea
Research Institute of Science for Aging,²⁾ Yonsei University, Seoul 120-749, Korea
Department of Cardiology,³⁾ College of Medicine, Yonsei University, Seoul 120-752, Korea

ABSTRACT

In middle-aged men, abdominal obesity has been an important risk factor of coronary artery disease (CAD) as well as a predictor of hypertension, dyslipidemia, insulin resistance and glucose intolerance. Particularly, risks from abdominal obesity increase when adipose tissue accumulates in visceral compartment. Many studies showed that weight reduction by caloric restriction improves abdominal obesity and reduces lots of cardiovascular risk factors. Testosterone treatment also results in a significant decrease in visceral fat area and normalizes endocrine metabolism. However there is no study that compare the effect of caloric restriction with that of testosterone treatment. The purpose of this study is to investigate the effect of caloric restriction and that of testosterone treatment on body fat distribution, serum lipids and glucose metabolism in male patients with CAD. Forty five middle-aged overweight-obese men with CAD participated in 12 weeks' program. They were matched with age, body weight, body mass index (BMI) and divided into three groups ; control group (n = 15), caloric restriction group (-300 kcal/day, n = 15) and testosterone treatment group (testosterone undecanoate tablets, n = 15). After 12 weeks, control group did not have any changes in anthropometries, lipid profile, body fat distribution, glucose metabolism and hormonal status. Expectedly, caloric restriction group showed decreases in body weight, BMI, waist to hip ratio, % body fat. Ten percentage of total cholesterol and 23% of triglyceride in serum were also decreased. In body fat distribution, total fat areas at both L1 and L4 levels were significantly reduced in this group without reduction in muscle of thigh and calf. However, testosterone treatment group did not have any significant changes in body weight, % body fat, serum lipid profile and abdominal fat distribution. In conclusion, weight reduction by caloric restriction is more beneficial in body fat distribution and serum lipid level than testosterone treatment in overweight male patients with CAD. This result suggests that modest weight reduction is possible to help decrease risk factors of CAD. (*Korean J Nutrition* 36(9): 924~932, 2003)

KEY WORDS : abdominal obesity, weight reduction, testosterone treatment, caloric restriction, subcutaneous fat, visceral fat.

서 론

복부비만인은 단순비만인보다 관상동맥경화증 유병률과

사망률이 더 높으며, 당질대사는 물론 지질대사 이상증을 보인다.¹⁾ 따라서 당뇨, 고콜레스테롤혈증, 고혈압, 낮은 혈청 HDL 콜레스테롤 및 높은 LDL 콜레스테롤 그리고 고중성지방혈증과 고인슐린혈증을 나타낸다고 보고되어 있다.²⁾ 이들은 비만도 자체보다는 체지방의 중심성 분포와 관련이 있는 것으로 밝혀져 있고,¹⁾ 특히 여성보다는 남성에서 이러한 대사성 질환의 발병률이 높다.³⁾ 실제로 남성은 여성보다 내장지방량이 약 2배가량 많아⁴⁾ 심각하게 비만하지

접수일 : 2003년 8월 1일
채택일 : 2003년 9월 17일

*This work was supported by grant No. R04-2000-000-00074-0 from the Basic Research Program of the Korea Science & Engineering Foundation.

§To whom correspondence should be addressed.

않더라도 대사성 질환 및 심혈관계 질환 유병률이 높은 것을 볼 수 있다.

복부 내장지방이 과잉 축적된 남성은 하체비만인과 비교하여 혈청 cortisol과 인슐린 농도가 증가되고 혈청 성장 호르몬, IGF-1 (insulin like growth factor-1)의 감소와 관련이 있으며, 특히 testosterone, SHBG (sex hormone-binding globulin) 농도는 감소되는 비정상적인 내분비 양상을 나타낸다.⁵⁻⁸⁾ 남성에서 testosterone 농도와 내장지방의 축적은 음의 상관관계를 보여주는데,^{9,10)} testosterone이 내장지방 세포의 LPL (lipoprotein lipase) 활성을 감소시켜서 지방축적을 억제하는 반면, β 수용체의 수를 증가시키고 HSL (hormone sensitive lipase) 활성을 증가시켜 지방분해를 증가시키기 때문이다.^{7,11)} 또한 androgen 수용체의 밀도가 복부 피하지방세포보다 복부 내장지방세포에 더 높기 때문에 남성에서 복부비만의 경우, testosterone이 복부내장지방에 미치는 영향이 크다고 보고되어 있다.⁷⁾

내장지방은 피하지방에 비해 α 수용체보다 β 수용체가 많아 지방분해의 신호에 대해 민감하고 빠른 대사율을 지녀,^{12,13)} 내장지방으로부터 유리지방산이 쉽게 가수분해되어 혈액으로 유출되고 과량의 유리지방산이 간으로 들어가서 VLDL을 과잉 생산하게 하여 고중성지방혈증을 초래한다.¹⁴⁾ 또한 혈액 내 과량의 유리지방산은 근육의 포도당 이용을 감소시켜 근육 내 glycogen 축적을 감소시키고, 간 내 포도당 이용을 방해하여 인슐린 저항을 증가시키며 간의 인슐린 제거를 감소시켜 고인슐린혈증을 초래한다.¹⁴⁾ 특히 복부 비만은 인슐린 민감도를 약 60% 감소시키며, 복부 내장지방의 증가로 인한 인슐린 저항성이 심해지면 당질대사를 정상으로 하기 위해 인슐린 요구량이 증가되어 체장의 베타세포가 더 많은 인슐린을 분비하여 고인슐린혈증이 나타나는데, 이는 상체부위에 지방을 더욱 축적시킨다.¹⁵⁾ 따라서 복부비만, 특히 내장지방 비율이 높은 비만인은 고중성지방혈증, 고인슐린혈증, 당뇨병, 고혈압과 관련하여 관상동맥경화증 발병 위험률이 더 높은 것을 알 수 있다.

이와 같은 복부비만 환자에게 섭취 열량을 제한시키는 식사요법과 성호르몬 투여법을 사용하여 복부 내장지방을 감소시키고 혈중 지질 농도를 개선시켜 관상동맥경화증의 위험요소를 감소시킬 수 있다. 저열량 식사요법을 사용한 경미한 체중감소는 복부지방을 감소시키고 혈청 지질 농도를 개선시켜 관상동맥경화증의 유병률 및 사망률을 줄일 수 있다고 이미 알려져 있는데,¹⁶⁾ 10% 체중감소는 혈중 포도당, 중성지방, 혈중 콜레스테롤을 개선시켜 관상동맥질환의 발병률을 약 20% 감소시키는 효과가 있다.¹⁷⁾ 성호르몬의 투여 또한 내장지방을 감소시키고 혈청 지질 농도 및

지단백 농도를 개선시킨다고 보고된 바 있으나,^{9,10)} 호르몬의 투여는 다른 호르몬과의 상호작용 및 체내 대사 균형에 영향을 미칠 수 있으며, 특히 testosterone의 경우 전립선암 발생에 대한 위험요인이 될 수 있으므로 반드시 사전 검사를 실시하여 투여를 결정해야 한다.

아직까지 저열량 식사요법을 사용한 체중감소 효과와 testosterone의 투여 효과를 비교한 연구는 없었으므로, 본 연구에서는 과체중인 관상동맥경화증 남성 환자를 대상으로 12주간 저열량 식사요법을 실시하거나 testosterone을 투여하여 체지방 분포, 혈청 지질 농도 및 당대사에 미치는 효과를 비교함으로써, 저열량 식사요법이 체중 및 체지방을 감소시키고 지질 및 당대사에 긍정적인 영향을 미쳐 관상동맥경화증의 위험요소를 개선시킬 수 있음을 증명하고자 한다.

연구방법

1. 연구대상자 선정 및 연구계획

연구대상자는 2001~2년 신촌 세브란스병원 심장내과를 내원한 환자 중 관상동맥조영술상 적어도 한 혈관이상에서 내경이 50% 이상 협착이 확인된 관상동맥경화증 남성 환자로 45~68세 (56 ± 2세), 이상체중백분율이 110% 이상 또는 체질량지수 (body mass index : BMI)가 25 이상인 과체중자를 대상으로 하였다. 이들 중 나이, 체중, BMI를 일치시킨 45명을 무작위적으로 대조군 (15예)과 저열량 식사요법군 (15예), testosterone 투여군 (15예)으로 나누어 12주간 연구에 참여하도록 하였다. 이들 중 대조군 2명, 저열량 식사요법군 4명, testosterone 투여군 3명은 당뇨환자였다. 연구 시작 시와 12주 후에 체중, 인체계측, 당부하검사, CT 촬영 및 생화학 검사를 실시하였다. 시작 시 모든 대상자의 평상시 식사 섭취량과 활동량을 조사하였으며, 12주 동안 매주 3일 동안 식사 섭취량과 활동량을 기록하게 하였다.

대조군은 연구기간 동안 평상시 식생활을 그대로 유지하도록 하였으며, 저열량 식사요법군은 1일 소모열량 보다 300 kcal 적게 섭취하도록 식단을 작성하였는데, 고열량 식품을 저열량 식품으로 대체시키거나 단순 당질 식품을 섬유소가 풍부한 채소류로 섭취시키며 섭취 식품 종류 및 양을 1주일에 3일씩 기록하여 열량 및 열량 구성 영양소 섭취의 변화를 정량화 하도록 하였다. Testosterone 투여군은 연구기간 동안 평소 식생활을 그대로 유지하면서 testosterone undecanoate 제재를 복용하도록 하였으며, 실험초기 낮아져 있는 testosterone 수준을 빠른 시간 안에

높여주기 위해 처음 4주 동안은 1일 160 mg씩, 이후 8주 동안은 80 mg씩 복용하도록 하였다.

2. 연구방법

1) 인체계측, 식품 섭취량 및 활동량 조사

인체계측으로 신장과 체중을 측정하고 이상체중백분율 (percent ideal body weight : PIBW)은 실제체중 (kg)을 $\{(신장 (cm) - 100) \times 0.9\}$ 로 나눈 백분율 값을, BMI는 체중 (kg)/신장 (m)² 값을 사용하였다. 체지방 백분율 (% body fat)과 근육량 (lean body mass : LBM)은 Body fat analyzer TBF-105 (Tanita Co, Japan)를 이용하여 직접 측정하였다. 또한 대상자를 평평한 바닥에 세운 채 tape로 허리와 엉덩이 둘레를 측정하여 복부비만의 지표로서 허리와 엉덩이 둘레비 (waist to hip circumference ratio : WHR)를 사용하였다. 혈압은 채혈과 동일한 시간에 10분 이상 안정 상태를 유지시킨 후 자동혈압계를 사용하여 측정하였다.

검사 시작 시 24시간 회상법에 의하여 식품 섭취량을 확인하였고, 1일 열량 섭취량 (total calorie intake : TCI) 분석은 한국영양학회가 개발한 영양평가용 프로그램인 CAN-Pro 2.0을 이용하여 분석하였으며, 각각의 연구 대상자에 대한 기초대사량 (basal metabolic rate : BMR)은 Harris-Benedict 방정식을 이용하여 구하고, 1일 열량 소모량 (total energy expenditure : TEE)은 24시간 활동상태를 기록하는 신체적 활동량을 고려하여 계산하였다.

2) 혈청 지질 및 지단백 농도 측정

검사 당일 아침 공복시 정맥에서 채혈하여 혈청 총 콜레스테롤, 중성지방은 Auto Chemistry Analyzer Express Plus (Chiron Diagnostics Co, MA, USA)를 이용하여 효소법으로 측정하였고, HDL 콜레스테롤 (high density lipoprotein : HDL)은 침전제를 이용하여 유미지립 (chylomicron), 저밀도 지단백 (low density lipoprotein : LDL), 초저밀도 지단백 (very low density lipoprotein : VLDL)을 침전시킨 후 상층액에 있는 HDL 중에서 콜레스테롤을 다시 효소법으로 측정하였다. LDL 콜레스테롤은 Frideman의 공식을 이용하여 계산하였고,¹⁸⁾ 동맥경화지수 (atherogenic index : AI)는 총 콜레스테롤에서 HDL 콜레스테롤을 뺀 값을 다시 HDL 콜레스테롤 값으로 나누어 표시하였다. 혈청 apolipoprotein A1, B 농도는 특히 항혈청과의 침전물 형태로 비탁적으로 340 nm파장에서 Immunoturbidimetric analyzer (Cobas Integra Roche, Switzerland)로 측정하였다.

3) 호르몬 농도 측정

호르몬은 SHBG, testosterone, IGF-1 농도를 측정하였다. SHBG 농도는 Diagnostic Products Co (LA, USA)에서 제조한 kit를 사용하여 면역방사계수측정법 (immuno-radiometric assay : IRMA)으로 측정하였고, testosterone 농도는 Diagnostic Products Co (LA, USA)에서 제조한 commercial kit를 사용하여 방사면역법 (radioimmuno assay : RIA)으로 분석하였다. 유리 androgen 지수 (free androgen index : FAI)는 total cholesterol (nmol/L)을 SHBG (nmol/L)로 나눈 값의 백분율을 사용하였다. IGF-1 농도는 γ -counter COBRA II 5010 (USA)를 사용하여 RIA법으로 분석하였다.

4) 당부하 검사 및 혈청 유리지방산 농도 측정

경구 당부하 검사 (oral glucose tolerance test : OGTT)는 공복 채혈 후 75 g의 포도당을 경구투여하고 30분, 60분, 120분 후에 각각 채혈하였다. 혈당은 포도당 산화효소법으로, 유리지방산 (free fatty acid : FFA)은 Hitachi 7150 Autoanalyzer로 측정하였다. 혈당 면적 (glucose response area), 유리지방산 면적 (free fatty acid response area), 인슐린 면적 (insulin response area)은 각각 혈당, 유리지방산, 인슐린 반응 곡선에서 곡선 아래 면적으로 계산하였다.

5) 컴퓨터 단층 촬영을 통한 체지방 및 근육량 측정

컴퓨터 단층 촬영은 Computerized Tomography (Hi-speed Advantage, GE Medical System, WI, USA)를 이용하여 lumber spine 중 1번과 4번에 해당하는 척추의 가운데를 횡단하여 이 부위에서 Hounsfield number -150~-50에 속하는 부위를 측정하여 총 복부지방 면적을 구하였다. 복부와 배부의 복막을 경계로 안쪽을 내장지방 면적 (visceral fat area), 바깥쪽을 피하지방 면적 (subcutaneous fat area)으로 하여 면적을 구하였다. 대퇴 중간부위 (mid portion of upper border of patella and greater trochanter)를 횡단하여 Hounsfield number -49~+100에 속하는 면적을 대퇴근육 면적 (thigh muscle area)으로 하였고, Hounsfield number -150~-50에 속하는 부위를 측정하여 대퇴지방 면적 (thigh fat area)으로 하였다. 대퇴근육 면적은 체중으로 나누어 단위 체중당 근육 면적 (cm²/kg body weight)으로 사용하였다.

3. 자료의 통계처리

연구 자료는 Window용 SPSS package 11.0 (Statistical Package for the Social Science, SPSS Ins, Chicago,

II, USA)를 이용하여 통계 처리하였고, 모든 측정치들은 평균 ± 표준오차로 표시하였다. 각 군의 초기 값의 차이를 알아보기 위해서 student's t-test와 wilcoxon rank sum test를 실시하였고, 각 군별로 연구 전후의 변화 검정 시에는 paired t-test와 wilcoxon signed rank sum test를 시행하였다. 모든 검정시에는 $p < 0.05$ 일 때를 통계적으로 유의하다고 간주하였다.

결과 및 고찰

1. 체중 및 체지방량의 변화와 식사 섭취량 분석 결과

연구 시작시 평균 연령, 체중, BMI는 세 그룹간 유의적인 차이가 없었다 (Table 1). 예상하였던 바와 같이 대조군은 연구 시작 전과 12주 후 인체계측상에 변화를 보이지 않았고, 열량제한군은 체중이 73.0 kg에서 71.1 kg으로, 체지방률은 24.2%에서 22.5%로 유의적인 감소를 보였으며, BMI, 허리와 엉덩이 둘레비, 수축기 혈압도 유의적으로 감소하였다. 이에 반하여 testosterone 투여군에서는 대조군과 마찬가지로 인체계측 결과에서 유의적인 변화가 관찰되지 않았고, 체지방률은 2.3% 가량 증가하였다.

섭취열량은 열량제한군이 연구 시작 전 평균 2,218 kcal

에서 연구기간 동안 평균 1,933 kcal를 섭취하여 약 285 kcal 감소된 것으로 나타났다 (data는 제시하지 않음). Testosterone 투여군은 평소 2,312 kcal를 섭취한 것으로 조사되었고 실험 기간동안 평균 2,362 kcal를 섭취하여 평소 식생활을 그대로 유지하여 식사 섭취량으로 인한 변화가 없었음을 보여주었다. 대조군 역시 testosterone 군과 유사한 양상을 보여주었다.

2. 혈청 지질 및 아포지단백 농도의 변화

열량제한군에서 중성지방 농도는 연구 시작 전 193.6 mg/dl에서 12주간 식사요법 후 148.7 mg/dl로 감소하여 약 23% 감소 효과를 보였으며, 콜레스테롤 농도는 219.2 mg/dl에서 196.1 mg/dl로 감소하여 약 10% 감소하였다 (Fig. 1). LDL 콜레스테롤 농도는 감소하였으나 유의적인 수준은 아니었고, apolipoprotein B 농도는 유의적으로 감소되었다 (Table 2). 반면 대조군과 testosterone 투여군에서는 실험 시작 전과 비교하여 혈청지질 농도의 유의적인 개선은 나타나지 않았다.

관상동맥경화증과 밀접한 관계가 있는 내장형 비만인 경우 열량을 제한하게 되면 쉽게 내장지방의 분해가 일어나며,⁴⁾ LPL의 활성이 50~80% 감소되므로 중성지방 합성

Table 1. Clinical characteristics in male patients with coronary artery disease before and after the intervention

	Control group (n = 15)		Caloric restriction group (n = 15)		Testosterone treatment group (n = 15)	
	0 wk	12 wk	0 wk	12 wk	0 wk	12 wk
Age (yrs)	55.4 ± 1.50		57.9 ± 1.90		56.5 ± 1.97	
Weight (kg)	71.9 ± 2.56	72.3 ± 2.64	73.0 ± 1.81	71.1 ± 1.92***	72.5 ± 2.45	73.1 ± 2.39
Body mass index (kg/m ²)	25.2 ± 0.65	25.0 ± 0.81	25.4 ± 0.71	24.7 ± 0.74**	25.6 ± 0.72	25.8 ± 0.69
% ideal body weight	116.3 ± 2.85	116.8 ± 3.01	116.7 ± 3.44	113.8 ± 3.58**	118.5 ± 3.37	119.4 ± 3.27
Waist to hip ratio	0.94 ± 0.02	0.94 ± 0.01	0.97 ± 0.01	0.95 ± 0.01*	0.95 ± 0.01	0.96 ± 0.01
% Body fat	23.9 ± 1.04	23.7 ± 0.96	24.2 ± 1.32	22.5 ± 1.26*	24.3 ± 1.24	26.6 ± 1.21**
Systolic BP (mmHg)	128.1 ± 2.73	126.0 ± 4.09	129.9 ± 3.72	118.0 ± 4.24*	122.6 ± 4.34	119.2 ± 4.07
Diastolic BP (mmHg)	83.9 ± 2.46	83.0 ± 4.36	78.0 ± 2.69	72.0 ± 2.82	75.7 ± 2.08	74.0 ± 2.39

Mean ± S.E

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$ compared with initial value by paired t-test or wilcoxon signed rank sum test in each group

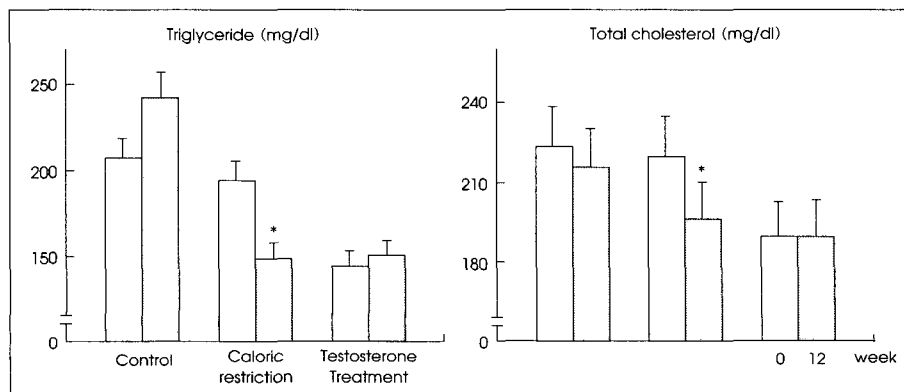


Fig. 1. Serum concentration of triglyceride and total cholesterol in male patients with coronary artery disease before and after the intervention. *: $p < 0.05$ compared with initial value in each group.

Table 2. Serum lipid profiles and apolipoproteins in male patients with coronary artery disease before and after the intervention

	Control group (n = 15)		Caloric restriction group (n = 15)		Testosterone treatment group (n = 15)	
	0 wk	12 wk	0 wk	12 wk	0 wk	12 wk
Triglyceride (mg/dl)	206.5 ± 22.0	242.3 ± 29.0	193.6 ± 16.1	148.7 ± 12.0*	144.3 ± 14.1	150.3 ± 21.1
Total cholesterol (mg/dl)	222.8 ± 7.60	215.3 ± 8.27	219.2 ± 7.74	196.1 ± 12.2*	189.4 ± 9.15	189.5 ± 6.56
HDL cholesterol (mg/dl)	41.5 ± 2.36	44.9 ± 2.32	43.7 ± 1.97	40.7 ± 1.81	43.8 ± 2.52	43.9 ± 2.21
LDL cholesterol (mg/dl)	139.0 ± 7.69	129.9 ± 7.30	135.8 ± 6.99	128.1 ± 11.6	116.7 ± 9.25	115.6 ± 5.33
Atherogenic index	4.55 ± 0.27	3.92 ± 0.27	4.12 ± 0.24	3.87 ± 0.27	3.44 ± 0.24	3.46 ± 0.24
Apolipoprotein A1 (mg/dl)	106.7 ± 4.70	111.2 ± 5.69	111.7 ± 4.83	107.0 ± 4.59	118.0 ± 6.84	115.0 ± 5.70
Apolipoprotein B (mg/dl)	94.9 ± 5.86	96.5 ± 5.95	99.7 ± 4.79	90.4 ± 5.68*	80.4 ± 4.54	82.5 ± 3.31

Mean ± S.E

*: p < 0.05, compared with initial value by paired t-test or wilcoxon signed ranksum test in each group

Table 3. Serum levels of hormones in male patients with coronary artery disease before and after the intervention

	Control group (n = 15)		Caloric restriction group (n = 15)		Testosterone treatment group (n = 15)	
	0 wk	12 wk	0 wk	12 wk	0 wk	12 wk
Testosterone (ng/ml)	5.19 ± 0.45	5.46 ± 0.42	5.32 ± 0.35	5.17 ± 0.39	4.23 ± 0.29	3.54 ± 0.38
SHBG (nmol/L)	30.9 ± 3.09	31.6 ± 3.42	38.5 ± 3.64	39.0 ± 3.37	35.8 ± 4.45	26.9 ± 3.45**
Free androgen index ¹	62.2 ± 6.78	65.4 ± 7.28	51.9 ± 4.31	50.2 ± 4.41	45.4 ± 3.80	50.3 ± 5.68
IGF-1 (ng/ml)	281.2 ± 19.9	288.0 ± 24.8	268.6 ± 19.1	279.3 ± 19.4	226.0 ± 13.5	257.6 ± 16.9**

Mean ± S.E

1: Free androgen index = (testosterone (ng/ml) × 3.467) / SHBG (nmol/L) × 100

**: p < 0.01 compared with initial value by paired t-test or wilcoxon signed rank sum test in each group

이 감소된다고 알려져 있다.^{16,17)} 본 연구에서도 열량제한군에서 중성지방과 콜레스테롤 농도는 유의적인 개선효과를 보인 반면, 일반적으로 체중 감소시 농도가 증가하는 것으로 알려져 있는 HDL 콜레스테롤은 본 연구에서 변화가 없는 것으로 나타났는데, 이는 계속적으로 체중이 감소되는 중이어서 LPL 활성이 감소되어 VLDL 콜레스테롤 합성과 이화작용이 손상을 받아 HDL 콜레스테롤로 전환이 감소되었기 때문일 것으로 추측된다. 본 연구의 testosterone 투여군이 실험 시작 전과 비교하여 혈청 지질 농도의 유의적인 개선을 보이지 않았는데, 이는 중년 남성에게 testosterone을 투여했을 때 testosterone 농도와 HDL 콜레스테롤과는 양의 상관관계를, 중성지방과는 음의 상관관계를 나타낸다는 연구보고가 있는^{19,20)} 반면 testosterone이 지질 패턴에 미치는 영향이 효과적이지 않음을 보고한 연구도 있다.^{21,22)} 따라서 testosterone이 혈청 지질 농도에 미치는 효과는 개인적인 차이 즉, 생활습관 (흡연, 운동), BMI, WHR, 체지방 분포 등에 따라 상이한 연구결과가 나타날 수도 있기 때문인 것으로 사료된다.

3. 호르몬 농도의 변화

대조군의 경우 실험 기간동안 호르몬 농도의 변화는 나타나지 않았다 (Table 3). 열량제한군에서도 SHBG와 testosterone 농도는 변화하지 않았으며, 유리안드로젠

지수 (free androgen index : FAI) 또한 변화하지 않았고, IGF-1 농도는 다소 증가하는 경향을 보였으나 유의적인 차이는 아니었다. Testosterone 투여군에서 SHBG는 처음보다 12주 후 24.9% 감소하여 유의적인 차이를 보였고, testosterone 농도는 감소되는 경향을 나타냈으며, IGF-1 농도는 연구 시작 전 226.0 ng/ml에서 12주 후 257.6 ng/ml로 유의적으로 증가하였다.

열량제한군에서 체중과 체지방이 감소되었음에도 불구하고 testosterone과 SHBG, FAI 모두 유의적인 변화를 보이지 않았는데, 이는 일반적으로 초기 체중의 7% 이상 감소된 경우에만 성호르몬 농도가 변화한다는 결과로 미루어 보아 초기체중의 약 3%만 감소한 본 연구에서는 성호르몬 농도에 변화가 나타나지 않은 것으로 사료된다.²³⁾ Testosterone 투여군에서 예상한 바대로 SHBG 농도는 유의적으로 감소하였으나 testosterone 농도는 오히려 투여 전보다 감소하는 경향을 보였는데, 이는 testosterone을 투여함에 따라 초기에 일시적으로 testosterone 농도가 높아지게 되고, 이로 인하여 LH 분비가 자극을 받아 증가된 LH에 의해 testosterone 농도가 negative feedback에 의해 다시 감소하게 된 것이라 보여진다.

4. 혈당 및 인슐린, 유리지방산 농도와 반응면적의 변화

대조군에서는 초기보다 12주 후 공복 유리지방산과 유

리지지방산 반응면적이 증가되는 경향을 보였는데, 유의적인 변화는 아니었다 (Table 4). 열량제한군에서 공복 혈당과 유리지지방산, 인슐린이 유의적인 변화를 보이지는 않았으나, 당부하 검사 결과 혈당 반응면적과 유리지지방산 반응면적은 증가하는 경향을 보여주었고 인슐린 반응면적은 유의적으로 증가한 것으로 나타났다. Testosterone 투여군에서는 공복 값은 12주 후 변화가 없었으나 혈당 반응면적은 감소하는 경향을 보였고, 유리지지방산 반응 면적은 유의적인 수준으로 감소하였다. 본 연구에서 저열량 식사요법을 이용한 경미한 체중 및 체지방 감소가 실질적으로 당대사의 개선 효과를 가지지 못했음을 알 수 있었으며, testosterone

투여 또한 유리지지방산 반응면적을 감소시켰으나 혈당 및 인슐린 농도를 긍정적으로 변화시키지 못했다.

5. 컴퓨터 단층촬영에 의한 복부 및 대퇴부 지방량과 근육량 측정

대조군에서는 연구 기간동안 복부지방량의 변화가 관찰되지 않았다 (Table 5). 열량제한군에서 12주 후 L1 수준에서는 총 지방량이 3%, 피하지방량이 6% 감소하여 유의적으로 변화하였고, L4 수준에서는 총 지방량이 8%, 내장지방량이 12% 정도 감소하여 유의적인 개선 효과를 보였다 (Fig. 2). 이에 따라 L4 수준의 내장지방과 피하지방 면적비도 유의적으로 감소한 반면, 대퇴부와 종아리의 근

Table 4. Responses of glucose, insulin and free fatty acid on 75 g oral glucose intolerance test in male patients with coronary artery disease before and after the intervention

	Control group (n = 15)		Caloric restriction group (n = 15)		Testosterone treatment group (n = 15)	
	0 wk	12 wk	0 wk	12 wk	0 wk	12 wk
Fasting level						
Glucose (mg/dl)	104.5 ± 4.60	104.5 ± 5.64	107.0 ± 5.99	107.9 ± 5.24	98.8 ± 5.78	103.4 ± 8.26
Free fatty acid (μEq/L)	299.5 ± 39.2	355.3 ± 22.4 ^ψ	338.7 ± 39.6	337.9 ± 39.0	445.8 ± 43.3	370.6 ± 42.9
Insulin (μU/ml)	9.42 ± 2.02	8.19 ± 1.63	11.8 ± 1.74	10.8 ± 1.44	10.1 ± 1.82	10.2 ± 2.36
Response area						
Glucose (mg/dl × hr)	384.1 ± 43.4	385.5 ± 52.2	346.1 ± 22.8	375.1 ± 27.5 ^ψ	333.2 ± 24.0	309.0 ± 24.3 ^ψ
Free fatty acid (μEq/L × hr)	414.1 ± 67.7	920.4 ± 311.1 ^ψ	477.9 ± 55.1	599.1 ± 62.1*	962.7 ± 146.2	651.1 ± 76.2**
Insulin (μU/ml × hr)	113.4 ± 41.7	104.9 ± 36.0	116.1 ± 23.5	144.5 ± 30.7 ^ψ	85.6 ± 12.0	92.2 ± 22.5

Mean ± S.E

ψ: p < 0.1, *: p < 0.05, **: p < 0.01 compared with initial value by paired t-test or wilcoxon signed rank sum test in each group

Table 5. Fat and muscle areas at different levels of body in male patients with coronary artery disease before and after the intervention

	Control group (n = 15)		Caloric restriction group (n = 15)		Testosterone treatment group (n = 15)	
	0 wk	12 wk	0 wk	12 wk	0 wk	12 wk
1st lumbar (L1) vertebra						
Total fat (cm ²)	229.6 ± 16.4	223.8 ± 17.8	266.7 ± 14.5	258.6 ± 14.5*	239.0 ± 17.7	243.7 ± 18.6
Visceral fat (cm ²)	155.1 ± 14.2	150.1 ± 14.3	179.1 ± 9.96	176.2 ± 9.90	160.9 ± 13.3	164.2 ± 14.4
Subcutaneous fat (cm ²)	74.5 ± 4.70	73.7 ± 5.90	87.6 ± 8.20	82.3 ± 7.35*	78.1 ± 5.05	79.5 ± 4.93
Visceral/Subcutaneous fat ratio	2.11 ± 0.19	2.07 ± 0.17	2.20 ± 0.19	2.28 ± 0.18	2.05 ± 0.10	2.06 ± 0.12
4th lumbar (L4) vertebra						
Total fat (cm ²)	239.1 ± 13.1	240.4 ± 13.7	285.3 ± 13.3	262.0 ± 12.5**	270.4 ± 15.3	240.4 ± 13.7
Visceral fat (cm ²)	107.0 ± 8.97	106.2 ± 8.98	137.0 ± 9.02	119.3 ± 6.66**	126.9 ± 10.8	106.2 ± 8.98
Subcutaneous fat (cm ²)	132.1 ± 8.76	134.2 ± 8.74	148.3 ± 10.2	142.7 ± 9.06	143.5 ± 7.69	134.2 ± 8.74
Visceral/Subcutaneous fat ratio	0.83 ± 0.07	0.81 ± 0.07	0.98 ± 0.09	0.86 ± 0.06*	0.91 ± 0.09	0.81 ± 0.07
Mid thigh						
Fat (cm ²)	39.3 ± 3.91	39.8 ± 3.68	45.2 ± 2.38	44.0 ± 2.63	42.3 ± 3.21	39.8 ± 3.68
Muscle (cm ²)	142.9 ± 5.53	141.6 ± 4.93	135.2 ± 5.13	133.2 ± 5.73	138.6 ± 4.65	141.6 ± 4.93
Calf						
Fat (cm ²)	13.2 ± 0.89	12.9 ± 0.83	14.7 ± 1.17	14.8 ± 1.21	14.7 ± 1.40	12.9 ± 0.83
Muscle (cm ²)	72.1 ± 4.62	72.5 ± 3.66	73.2 ± 3.19	76.8 ± 2.82	72.5 ± 3.66	75.6 ± 2.44*

Mean ± S.E

*: p < 0.05, **: p < 0.01, compared with initial value by paired t-test or wilcoxon signed rank sum test in each group

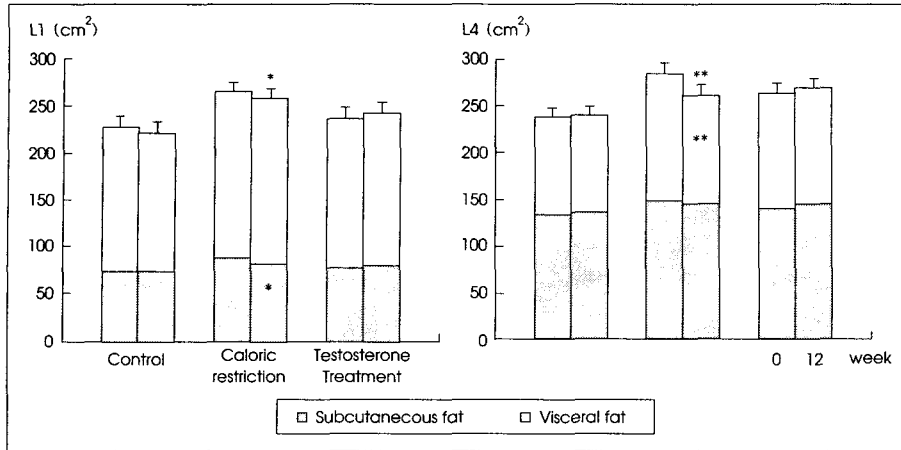


Fig. 2. Visceral and subcutaneous fat areas at L1 and L4 levels in male patients with coronary artery disease before and after the intervention. *: p < 0.05, **: p < 0.01 compared with initial value each group.

육량은 유의적인 변화를 보이지 않아 근육량의 손실 없이 체지방이 유의적으로 감소할 것을 알 수 있었다. 그러나 예상과는 달리 testosterone 투여군에서는 12주 후 종아리 근육 면적이 6% 증가되었을 뿐 L1, L4 수준에서 피하지방과 내장지방을 포함한 복부지방량에 유의적인 변화가 없었다.

혈중 testosterone 농도가 정상이거나 낮은 수준을 보이는 정상한 성인 남성 및 노년층을 대상으로 한 임상 연구에서 testosterone 주사제 또는 패취제를 6개월에서 3년간 투여했을 때 근육량의 증가와 함께 체지방의 유의적인 감소가 관찰된 바 있다.²⁴⁻²⁶⁾ 그러나 6개월 이내의 testosterone 보충시에는 체성분 구성의 변화를 보이지 않았던 것으로 보고되고 있다.^{27,28)} 본 연구에서는 갑자기 높아진 testosterone 농도에 대한 LH의 개입으로 연구 기간동안 오히려 testosterone이 감소하여 복부 내장지방 분해 역할을 제대로 수행하지 못한 것으로 해석될 수 있으며, 또는 투여기간과 투여량이 복부지방의 유의적인 감소를 일으키기에 부족하였던 것으로 사료된다.

따라서 비교적 단기간의 저열량 식사를 사용하여 경미하게 체중을 감소시켰을 경우 근육면적의 변화 없이 내장지방 면적을 효과적으로 감소시키고, 이러한 체형의 변화가 혈청 지질 농도를 개선시킬 수 있는 것으로 나타났다. Testosterone을 투여한 군에서는 체중 및 체지방, 혈청 지질 농도의 변화가 나타나지 않았는데, 이러한 결과를 토대로 볼 때 저열량 식사요법이 testosterone을 이용한 호르몬 투여보다 비만도를 개선시키고 관상동맥경화증의 위험수준을 낮추는데 좀더 효과적임을 알 수 있었다.

요약 및 결론

본 연구에서는 관상동맥경화증 남성 환자에서 저열량 식

사요법과 testosterone 투여가 체지방 분포, 혈청 지질 농도 및 호르몬 농도의 변화, 당대사에 미치는 영향에 대하여 살펴보았다. 체중이 이상체중백분율 110% 이상인 과체중이면서 관상동맥경화증으로 진단받은 45명의 환자를 무작위적으로 대조군, 저열량 식사요법군 (열량제한군)과 testosterone 투여군으로 나누어 12주간 따르게 하였는데, 연구시작 시와 12주 후에 채혈, 인체계측 및 CT 촬영, 생화학 검사 (혈당, 인슐린, 혈청 지질 및 지단백 농도, 혈청 호르몬 농도)를 실시하였다. 열량제한군은 1일 소모열량보다 300 kcal씩 적게 섭취하도록 식단을 작성하였으며, testosterone 투여군은 연구 기간동안 testosterone undecanoate 제제를 1일 2~4회 (80~160 mg/d)씩 복용하도록 하여 각각의 효과를 비교하였다.

본 연구에서 12주간, 1일 약 300 kcal의 열량 제한은 경미한 체중 감소와 체지방을 감소 효과를 보였으며, 혈청 지질 및 지단백질 농도를 유의적으로 개선시키고 근육량의 감소 없이 내장지방을 포함한 복부지방 면적을 효율적으로 감소시키는 것으로 나타났다. 이에 반하여 대조군과 testosterone 투여군에서는 혈청 지질 농도의 개선 및 복부지방 면적의 감소 효과가 나타나지 않았다. 본 연구결과를 요약하면 다음과 같다.

- 1) 열량제한군에서 실험 시작 전 체중이 73.0 kg에서 12주간 열량제한 후 71.1 kg으로 약 2.6% (p < 0.001), 체지방률은 24.2%에서 22.5%로 약 7.1% (p < 0.05) 감소하여 유의적인 변화를 보였고, 이에 따라 체질량지수 (BMI)가 유의적으로 낮아졌으며, 허리와 엉덩이 둘레비 (WHR) 또한 유의적으로 개선되었다. Testosterone 투여군에서는 인체계측 결과 개선된 변화가 관찰되지 않았고, 오히려 체지방률이 2.3% (p < 0.01) 유의적인 증가를 보였다.
- 2) 열량제한군에서 12주간 저열량 식사요법 후 중성지방 농도는 약 23% 감소 효과를 보였으며 (p < 0.05), 콜레스

테롤 농도 또한 약 10%의 감소를 보였다 ($p < 0.05$). LDL 콜레스테롤 농도는 약 5.7% 감소되었으나 유의적인 차이는 아니었고, apolipoprotein B 농도는 유의적으로 개선되었다 ($p < 0.05$). 반면 testosterone 투여군에서는 실험 시작 전과 비교하여 혈청지질 농도의 유의적인 개선이 나타나지 않았다.

3) 열량제한군에서 12주 후 대퇴부 근육량의 감소 없이, L1 수준에서는 총지방량이 3% 감소하였고 L4 수준에서는 총지방량이 8% 감소되어 유의적인 개선을 보였다 ($p < 0.01$). 또한 L1 피하지방량은 12주 후 6% 감소되었고, L4 수준의 내장지방량은 12% 정도 감소되어 감소 효과가 유의적인 것으로 나타났다 ($p > 0.05$). 이에 반해 testosterone 투여군에서는 투여 전·후 종아리 근육면적이 6% 증가되는 것 ($p < 0.05$) 외에는 L1, L4 수준에서 복부지방량에는 유의적인 변화가 없었다.

지금까지 비만인들 대상으로 한 저열량 식사요법의 효과에 대한 연구는 장기간의 중도 포기율이 높아 따르기 어려운 식사요법을 사용하여 환자들이 실제로 사용하지 못하고 보편화되지 못하였다. 그러나 본 연구에서는 단기간에 걸친, 1일 300 kcal의 비교적 적은 양의 식사 제한을 실시하여 경미한 체중 감소와 함께 근육면적의 변화 없이 내장지방면적을 효율적으로 감소시켰고, 이러한 체지방 분포의 변화가 혈청 지질 및 지단백질 농도를 개선시킬 수 있음을 입증하였다. 이는 단기간의 저열량 식사요법이 testosterone을 투여한 경우보다 체지방 분포 및 혈중 지질 농도의 변화에 좀 더 효과적으로 작용함을 의미하고, 이로 인하여 관상동맥경화증의 위험요소를 개선시키는 데에도 도움이 될 수 있음을 시사한다. 따라서 이러한 식사요법을 보편화되면 실천이 어렵지 않은 단기간의 식사요법으로 경제적인 예방·치료 효과를 거둘 수 있을 것으로 기대되고, 이러한 내용을 포함하는 비만인의 식단 및 영양관리 지침을 개발하여 교육 자료로 활용하는 것이 좋을 것이라 사료된다.

Literature cited

- 1) Zamboni M, Armellini F, Cominacini L, Turcato E, Todesco T, Bissoli L, Micciolo R, Bergamo-Andreis IA, Bosello O. Obesity and regional body-fat distribution in men: Separate and joint relationships to glucose tolerance and plasma lipoproteins. *Am J Clin Nutr* 60(5): 682-687, 1994
- 2) Young MH, Jeng C, Sheu WH, Shieh SM, Fuh MM, Chen YD, Reaven GM. Insulin resistance, glucose intolerance, hyperinsulinemia and dyslipidemia in patients with angiographically demonstrated coronary artery disease. *Am J Cardiol* 72(5): 458-460, 1993
- 3) Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK, Adams PW. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 54(2): 254-260, 1982
- 4) Buchard C, Despres J, Mauriege P. Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution. *Endocr Rev* 14(1): 72-93, 1993
- 5) Albani S, Riva P, Bellini M, Bonati ME, Sacchetti C, Calzolari G, Grandi M. Obesity: relationships with the endocrine system. *Recent Prog Med* 82(2): 104-109, 1991
- 6) Pasquali R, Casimirri F, Cantobelli S, Melchionda N, Morselli Labate AM, Fabbri R, Capelli M, Bortoluzzi L. Effect of obesity and body fat distribution on sex hormones and insulin in men. *Metabolism* 40(1): 101-104, 1991
- 7) Bjorntorp P. The regulation of adipose tissue distribution in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 20(4): 291-302, 1996
- 8) Seidell JC, Bjorntorp P, Sjostrom L, Kvist H, Sannerstedt R. Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose and C-peptide levels, but negatively with testosterone level. *Metabolism* 39(9): 897-901, 1990
- 9) Tsai EC, Boyko EJ, Leonetti DL, Fujimoto WY. Low serum testosterone level as a predictor of increased visceral fat in Japanese-American men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24(4): 485-491, 2000
- 10) Lovejoy JC, Bray GA, Greeson CS, Klemperer M, Morris J, Partington C, Tulley R. Oral anabolic steroid treatment, but not parenteral androgen treatment, decreases abdominal fat in obese, older men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 19: 616-624, 1995
- 11) Bjorntorp P. Fatty acids, hyperinsulinemia and insulin resistance: which comes first? *Curr Opin Lipidol* 5(3): 166-174, 1994
- 12) Bjorntorp P. "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis* 10(4): 493-496, 1990
- 13) Pouliot MC, Despres JP, Nadeau A, Tremblay A, Moorjani S, Lupien PJ, Theriault G, Bouchard C. Associations between regional body fat distribution, fasting plasma free fatty acid levels and glucose tolerance in premenopausal women. *Int J Obes* 14(4): 293-302, 1990
- 14) DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14(3): 173-194, 1991
- 15) Kissebah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev* 74(4): 761-811, 1994
- 16) Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 56(2): 320-328, 1992
- 17) Ashley FW, Kannel WB. Relation of weight change to changes in atherogenic traits: the Framingham study. *J Chronic Dis* 27(3): 103-114, 1974
- 18) Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18(6): 499-502, 1972
- 19) Semmens J, Rouse I, Belin LJ, Masarei RL. Relationship of plasma HDL-cholesterol to testosterone, estradiol and sex hormone-

- binding globulins in men and women. *Metabolism* 32(5): 428-432, 1983
- 20) Bagatell CJ, Bremner WJ. Androgen and progestagen effects on plasma lipids. *Prog Cardiovasc Dis* 38(3): 255-271, 1995
- 21) Marin P, Holmang S, Jonsson L, Sjostrom L, Kvist H, Holm G, Lindstedt G, Bjorntorp P. The effects of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle-aged men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 16(12): 991-997, 1992
- 22) Marin P. Testosterone and regional fat distribution. *Obes Res* 3 suppl 4: 609S-612S, 1995
- 23) Havel PJ, Kasim-Karakas S, Mueller W, Johnson PR, Gingerich RL, Stern JS. Relationship of plasma leptin to plasma insulin and adiposity in normal weight and overweight women: effects of dietary fat content and sustained weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 81(12): 4406-4413, 1996
- 24) 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(12): 4358-4365, 1996
- 25) Brodsky IG, 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(10): 3469-3475, 1996
- 26) Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Lenrow DA, Holmes JH, Dlewati A, Santanna J, Rosen CJ, Strom BL. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 84(8): 2647-2653, 1999
- 27) Wang C, Eyre DR, Clark R, Kleinberg D, Newman C, Iranmanesh A, Veldhuis J, Dudley RE, Berman N, Davidson T, Barstow TJ, Sinow R, Alexander G, Swerdloff RS. Sublingual testosterone replacement improves muscle mass and strength, decreases bone resorption, and increases bone formation markers in hypogonadal men--a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 81(10): 3654-3662, 1996
- 28) Wang C, Swedloff RS, Iranmanesh A, Dobs A, Snyder PJ, Cunningham G, Matsumoto AM, Weber T, Berman N. 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(8): 2839-2853, 2000