

호르몬 불균형과 상호작용의 통합적 이해 (호르몬 불균형과 상호작용)

이용재(교수)*

연세대학교 의과대학 가정의학교실

Integrative interpretation of hormonal imbalances and interactions: hormonal imbalances and interactions

Yong-Jae Lee (Professor)*

Department of Family Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

To summarize the maintenance of homeostasis in our body in terms of signal transduction, there are two major axes: the autonomic nervous system and hormones. The autonomic nervous system, one of the peripheral nerves, secretes neurotransmitters such as norepinephrine and acetylcholine to affect target organs quickly and efficiently.

Hormones can be viewed as signals that trigger larger changes in the DNA level after they are secreted into the blood and reach target cells. The autonomic nervous system plays the role of a fine screw that regulates the body's functions according to internal and external stimuli, while hormones play the role of a coarse screw. The autonomic nervous system plays the role of a fine screw that fine-tunes the body's functions according to internal and external stimuli, while hormones play the role of a coarse screw. Adrenal hormones are involved in the circadian cycle and vitality of life, and most actively cope with stress and external changes. It can also affect other hormones such as thyroid hormones, sex hormones, and insulin, and also interacts with the autonomic nervous system in the pituitary gland. In the past, growth hormone supplementation therapy was the main concern in the field of anti-aging medicine, but recently, research on the interaction between other hormones has become an important issue. Therefore, this review aimed to examine the integrated understanding and academic basis for the interaction between thyroid hormone, insulin, sex hormone, and neurotransmitter, focusing on adrenal hormone.

Keywords: Homeostasis; Autonomic nervous system; Hormones

서론

기능의학(functional medicine)은 혈액 검사나 영상의학 검사 등 기존의 검사 방법에서 진단되지 않는 인체의 기능적 이상을 진단하여 최적의 건강을 유지할 수 있도록 하는 통합의학적 학문 분야로서 병전 상태의 반 건강(半健康), 미병(未病)을 포함하는 광의의 진료 영역이다. 그리스어의 ὁμοιος ('유사한'이라는 뜻)와 ὁμοιος ('동일하게 유지하다'라는 뜻)에서 비롯된 항상성(homeostasis)은 외

부 환경의 변화에 대하여 인체 내부 환경을 최적 조건으로 안정적이고 일정하게 유지하려는 자율조절 과정과 균형을 뜻한다. 생리학자인 Guyton과 Hall은 '배고플 때 음식을 찾고, 두려울 때 피하고, 체온을 일정하게 유지하고, 자손을 번성케 하는 행동은 우리가 스스로 조절할 수 있는 것이 아니라 자동화된 것이며, 이러한 자동화된 시스템을 항상성이다'라고 기술하였다. 따라서 최적의 생체 기능은 생리학적, 생화학적 상호작용에 기반한 건강한 항상성에 달려 있다. 우리 몸의 항상성 유지를 신호전달

Received: October 9, 2021 Revised: October 15, 2021 Accepted: October 15, 2021

* Corresponding author: Yong-Jae Lee

Department of Family Medicine, Yonsei University College of Medicine, Gangnam Severance Hospital, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 06273, Korea.
Tel: +82-2-2019-3481, Fax: +82-2-3462-8209, E-mail: ukyjhome@yuhs.ac

측면에서 요약하자면 자율신경계와 호르몬, 2개의 큰 축이 있다(Fig. 1). 말초 신경 중 하나인 자율신경은 신속하고 효율적으로 신호를 전달하는 특징이 있는데 자율신경계는 신경전달물질을 분비하여 목표 기관에 영향을 준다. 호르몬은 혈액 속으로 분비되어 표적 세포에 도달한 후 DNA 수준에서의 좀 더 큰 변화를 유발하는 신호로 볼 수 있다. 자율신경계는 내부와 외부의 자극에 따라 신체의 기능을 미세조정하는 미동나사의 역할을 한다면 호르몬은 조동나사의 역할을 한다. 부신피질호르몬은 생체 일주기와 삶의 활력에 관여하고 스트레스와 외부 변화에 가장 능동적으로 대처한다. 갑상선호르몬, 성호르몬, 인슐린 등 다른 호르몬에도 영향을 줄 수 있고 자율신경과도 뇌하수체에서 상호작용한다. 통합의학, 기능의학적 관점에서 최적의 건강을 위해서는 동적 항상성(dynamic homeostasis)의 개념이 매우 중요하다. 인간이 건강한 몸과 마음을 유지하기 위해서는 자율신경, 신경전달물질, 호르몬 균형이 함께 움직이면서 동적 평형을 유지해야 하는데 시상하부가 매우 중요한 역할을 한다. 과거에는 노화방지의학 영역에서 성장호르몬 보충 요법이 주된 관심사이었지만 최근에는 다른 호르몬 사이의 상호작용에 대한 연구가 중요한 이슈가 되고 있다. 따라서 부신피질호르몬을 중심으로 갑상선호르몬, 인슐린, 성호르몬, 신경전달물질 간 상호작용에 대해 통합적인 이해와 학문적인 근거를 고찰하고자 한다(Fig. 2).

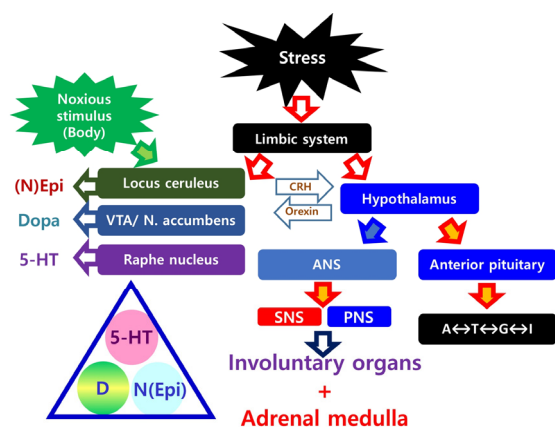


Fig. 1. Interaction among autonomic nervous system, hormones, and neurotransmitters. (N)Epi, norepinephrine; Dopa, dopamine; 5HT, serotonin; VTA, ventral tegmental area; CRH, corticotropin releasing hormone; ANS, autonomic nervous system; D, dopamine; Epi, epinephrine; SNS, sympathetic nervous system; PNS, parasympathetic nervous system; A, adrenal gland; T, thyroid; G, gonad; I, insulin.

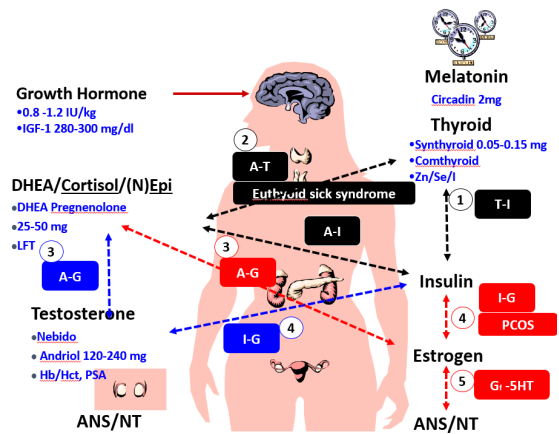


Fig. 2. Hormonal interaction. IGF, insulin like growth factor; DHEA, dehydroepiandrosterone; (N)Epi, norepinephrine; LFT, liver function test; Hb, hemoglobin; Hct, hematocrit; PSA, prostate specific antigen; ANS, autonomic nervous system; NT, neurotransmitter; Zn, zinc; Se, selenium; I, iodine; PCOS, polycystic ovary syndrome; 5HT, serotonin; A, adrenal gland; T, thyroid; G, gonad; I, insulin.

본론

1. 부신피질호르몬의 기능의학적 이해

부신피질호르몬의 기능의학적 이해는 매우 중요하다.¹⁾ 부신은 겉질(cortex)과 속질(medulla)로 구성되어 있으며 발생학적으로 겉질은 중배엽(mesoderm), 속질은 신경외 배엽(neuroectoderm)으로부터 기원하였다. 겉질의 경우 바깥층에서 안쪽 층(구상대[zona glomerulosa], 속상대[zona fasciculata], 망상대[zona reticularis])의 순서로 알도스테론(aldosterone, mineralocorticoid), 코르티솔(cortisol, glucocorticoid), 안드로젠(dehydroepiandrosterone, DHEA)을 각각 분비한다. 속질은 자율신경의 교감신경 신경절의 하나로 도파민(dopamine), 에피네프린(epinephrine), 노르에피네프린(norepinephrine)을 분비한다. 스트레스로 인해 부신피질기능이 과항진되고 충분히 회복되지 않으면 겉질의 안쪽 층으로부터 바깥 층으로 기능저하가 일어난다. 따라서 DHEA → 코르티솔(cortisol) → aldosterone 순서로 농도가 감소하는데 이는 물과 전해질, 삼투압을 끝까지 보존하려는 생존 반응이 반영되어 있다고 할 수 있다. 스트레스 상황에서는 에피네프린 → 알도스테론 → 코르티솔의 순서로 활성화되고 성호르몬은 감소한다. 반대로 스트레스가 줄어들면 성호르몬이 회복되고 에피네프린, 알도스테론, 코르티솔 분비가 완화된다고 한다. 망

상대, 속상대, 구상대의 기능 저하는 각각 DHEA 감소, adrenocorticotrophic hormone (ACTH) 감소, 칼륨과 레닌 (renin) 증가로 파악할 수 있다. 임상적으로 부신 피로와 관련된 핵심 호르몬은 코르티솔과 DHEA로 볼 수 있다. 코르티솔은 크게 에너지 생성과 면역 기능 조율을 통해 스트레스에 대응하는 역할을 수행하는데, 에너지 관점에서는 이화작용(catabolism)의 역할을 한다. DHEA 또한 간접적으로 에너지 생성과 면역 기능에 영향을 줄 수 있으며 성호르몬 전구물질로서의 역할도 수행한다. 에너지 관점에서는 코르티솔과는 달리 동화작용(anabolism)의 특성이 있어 주요 조직, 근골격 및 신경 세포 보호 효과가 알려져 있고, DHEA를 보충했을 때 항진된 코르티솔 완화 효과도 있다고 보고된 바 있다. 면역의 관점에서는 중성구(neutrophil)의 기능과 연관이 있어 선천면역에 일정 부분 관여하는 것으로 알려져 있다. 코르티솔과 관련된 증상은 개인별 생물학적 예비능(biological reserve)과 동적 방향성이 중요한데 크게 상대적 저하 상태와 상대적 항진 상태로 대별해서 살펴보는 것이 유용하다. 전자의 경우 혈압이 정상 범위 내에서 낮은 경우가 많으며, 기립성 저혈압의 빈도가 높은 편으로 짠 음식을 선호하는 경향(salt craving)이 있고 스트레스에 취약한 편이다. 후자의 경우 혈압이 높은 경향이 있으며 단 음식을 선호하는 편(sugar craving)으로 복부비만 및 대사증후군의 위험도가 상대적으로 높은 편이다.²⁾

2. 부신히르몬의 기능의학적 평가

부신히르몬에 대한 기능의학적 평가는 병력, 이학적 검사와 함께 실험실 검사를 통해 확인할 수 있다. 혈액, 소변, 타액 검사를 시행해 볼 수 있고 각각의 특징을 알고 활용할 필요가 있다. 혈액 검사는 채취 시 통증에 민감한 경우가 있어 과대 평가에 대한 주의가 필요하므로 안정된 상황에서 반복 측정을 통해 확인하는 것이 정확한 평가에 도움이 된다.³⁾ 소변 검사의 경우 일중변동을 평가할 수 없고 민감도가 낮아 과소 평가의 가능성을 항상 염두에 두어야 한다.⁴⁾ 타액 검사의 경우 전통적인 평가방법은 아니지만 검사 자체로 인한 스트레스 영향이 없고, 재현성이 좋으며 유리 코르티솔(free cortisol) 평가에 유용하다는 장점이 있다. 실제로 혈액 검사와 더불어 보완적으로 시행하는 것이 도움이 될 때가 많다.⁵⁾

부신 기능 저하는 다음 3가지 경우로 구분할 수 있다. 첫째, 1차성 부신히기능저하증의 대표적 사례인 에디슨 병 (Addison's disease)은 감염, 종양 등으로 인해 병리학적으로 부신이 손상된 질환이다. ACTH 일중 변동 역시 분명하지 않고, DHEA 저하가 흔하다. 또한, 보상적 proopiomelanocortin, ACTH 과잉 분비에 따른 melanocyte stimulating hormone 분비가 증가하여 피부가 까맣게 착색된다. 둘째, 2차성 부신히기능저하증의 경우 뇌하수체에서의 ACTH 분비가 제대로 되지 않는 경우로 DHEA 역시 함께 감소하기 때문에 부신 피로와의 감별이 필요하다. 시야 이상, 다른 호르몬의 동반 저하, 뇌손상 과거력, 장기간의 스테로이드 사용, 여성의 경우 분만 후 과다출혈 병력을 확인해야 하고, 의심 소견이 있을 경우 뇌 자기공명영상 검사가 필요하다. ACTH 자극검사 시 코르티솔 농도가 기저치의 2배 이상 상승하고 30분 또는 60분 후 18-20 µg/dl 이상으로 증가하면 부신 기능이 유지되어 있다고 볼 수 있지만 그렇지 않을 경우에는 hydrocortisone 투여와 glycyrrhizin 투여가 도움이 될 수 있다. 셋째, 질병으로 규정되지 않은 부신히르몬의 기능적 저하 상태를 부신 피로(adrenal fatigue)라는 용어로 명명하고 있다. 부신 피로는 단기간 완곡하게 상승할 수 있으나 시간이 경과함에 따라 완만해지는 특징을 보인다. 부신 피로에 특이한 소견은 아침 코르티솔 상승이 뚜렷하지 않으며, 오전에 특히 피곤하고 오후로 갈수록 회복하는 경우가 흔하다. 이처럼 부신히르몬은 질병의 범주에 속하지 않더라도 잘 알려져 있는 생리적 기능의 개별적 동적 변화가 임상적 함의를 동반하는 경우가 많고, 자율신경과 다른 호르몬과의 상관관계, 생활 습관 혹은 특정한 스트레스의 맥락에서 접근하는 것이 만성피로를 이해하는 중요한 단초 중 하나이다.

3. 호르몬의 상호작용

1) 갑상선-인슐린 상호작용(thyroid-insulin interaction)

갑상선 기능 이상은 세포 내 에너지 사용에 상호작용할 수 있다. 갑상선기능저하증은 대사증후군의 각 구성요소들의 위험인자임이 선행연구에서 증명되었고, 인슐린 저항성, 이상지질혈증, 고혈압이 갑상선기능저하증에서 나타나는 기전 또한 밝혀져 있다.^{6,7)} 갑상선기능저하증에서 대사증후군 구성 요소들의 이상 소견이 많다고 알려져 있으며, 일부 연구에서는 무증상 갑상선기능저하증 및

정상 범위라도 높은 갑상선자극호르몬 혈중농도가 대사 증후군과 관련 있다고 알려져 있다.⁸⁾ 불현성 갑상선기능 저하증 역시 일부 연구에서 대사증후군의 위험 인자이며, 정상 범위의 갑상선 기능에서도 갑상선 기능이 대사증후군과 연관이 있다고 보고하고 있다. 비만인을 대상으로 한 연구에서는 상반된 결과가 발표되기도 하였다. 국내 일개 대학병원 건강증진센터 수검자 총 1,072명을 대상으로 한 연구에서 선형회귀분석으로 나이를 보정한 후 정상 범위 내의 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH)이 증가할수록 비만 남자에서는 혈압, 중성지방과, 비만 여성에서는 허리둘레, 중성지방과 양의 상관관계가 있었다고 보고된 바 있다.⁹⁾

대사증후군은 일차진료에서 흔히 접하는 복부 비만, 고혈압, 고혈당, 이상지질혈증 등 심혈관질환의 대표적인 위험인자들을 포함하는 군집 개념이며, 대사증후군의 최종점은 심혈관질환의 이환 및 이로 인한 사망이다. 심혈관 질환, 당뇨병의 위험도를 2-3배 높이는 대사증후군의 관리에 있어 특히, 불현성 갑상선기능저하증의 가능성과 치료에 대한 고려가 필요하다.

2) 부신-갑상선호르몬 상호작용(adrenal-thyroid interaction)

갑상선호르몬과의 관계를 보면 시상하부-뇌하수체-부신 축(hypothalamus-pituitary-adrenal axis)이 활성화되면 시상하부-뇌하수체-갑상선 축(hypothalamuspituitary-thyroid axis)이 영향을 받을 수 있다. 대표적인 사례로 비갑상선 질환증후군(non-thyroidal illness syndrome, sick euthyroid syndrome, euthyroid sick syndrome)을 들 수 있다.¹⁰⁾ 비갑상선질환증후군은 갑상선이나 뇌하수체의 이상이 아닌 중증 질환이나 수술, 스트레스, 약물 등으로 인해 갑상선기능 이상이 야기되는 것으로 시간이 지남에 따라 정상적인 갑상선 기능을 회복하는 증후군을 뜻한다. 비갑상선질환증후군은 중증 질환이나 스트레스에 반응하는 가장 민감한 내분비 장기인 부신의 과항진에 따른 에너지 소비(catabolism)에 반응하는 갑상선의 2차 변화로 이해할 수 있다. 비갑상선 질환증후군의 형태로는 triiodothyronine (T₃)만 감소되어 있는 저T₃ 증후군, T₃와 thyroxine (T₄)가 모두 감소되어 있는 저T₃, 저T₄ 증후군 등이 있으며 T₄가 증가되어 있는 고T₄ 증후군 및 기타 등이 있다. 이 중 저T₃ 증후군이 가장 흔하다.¹¹⁾ T₄에서 보다 강력한 T₃로 전환되는 과정은 deioninase 효소가 매개하는데 스트레스, 감염 등의 조건에서 부신이

활성화될 때 갑상선의 휴식을 돕기 위해 deioninase 효소의 활성도가 억제되어 저T₃ 증후군이 생긴다고 이해하면 된다. 따라서 근본적인 치료는 갑상선호르몬의 보충보다 부신호르몬의 항상성을 먼저 돌아오게 하는 것이 우선적인 치료이다. Deioninase 효소의 활성도를 높이는 미세영양소는 셀레니움(selenium), 아연(zinc)을 들 수 있으며 하루 복용량은 셀레니움 200 µg, 아연 25-50 mg을 추천한다.

3) 부신-성호르몬 상호작용(adrenal-gonadal interaction)

부신호르몬과 성호르몬의 관련성은 성별에 따라 다른 양상이다. 폐경 전 여성에서 시상하부-뇌하수체-부신 축이 활성화되면 난소에서 에스트로겐 생성을 억제시키지만 에스트로겐 자체는 코르티솔 및 노르에피네프린 분비를 모두 촉진시킬 수 있다.¹²⁾ 반면, 남성에서 시상하부-뇌하수체-부신 축이 테스토스테론을 억제시키는 것은 여성과 같지만 테스토스테론 자체는 시상하부-뇌하수체-부신 축을 완화시켜 주는 경향이 있다는 점에서 여성과 다르다.¹³⁾

4) 인슐린-성호르몬 상호작용(insulin-gonadal interaction)

부신호르몬과 성호르몬의 관련성은 성별에 따라 유사한데 여성에서는 폐경 전후로 구분해서 부신호르몬과 성호르몬의 관련성을 이해할 필요가 있다. 남성을 대상으로 한 선행 연구에서 인슐린저항성의 표현형인 염증 수치, 지방간, 당뇨병, 대사증후군, 비알코올성 지방간의 유병률이 높을수록 남성호르몬의 농도가 낮다고 보고되었다.¹⁴⁾ 여성을 대상으로 한 선행 연구에서도 여성호르몬이 급격히 감소하는 폐경을 전후로 인슐린저항성의 표현형인 대사증후군, 비알코올성 지방간의 유병률이 증가하였다.^{15,16)} 폐경 전 여성에서는 인슐린-성호르몬 상호작용의 대표적 임상 증례로 다낭성난소증후군 환자를 이해하는 것도 매우 중요하다. 다낭성난소증후군 진단을 위해서는 estradiol (E₂), follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, anti-mullerian hormone, testosterone, insulin 등의 호르몬 각테일 검사가 필수적이다. 다낭성난소증후군은 시상하부-뇌하수체-난소의 호르몬 이상으로 난소의 남성호르몬 분비가 증가하여 배란이 잘 이루어지지 않아 월경 불순, 불임의 산부인과적 증상 외에도 다모증, 비만, 인슐린저항성, 대사증후군의 대사 이상을 포괄하고 있어서 인슐린 저항성을 줄이는 생활습관과 metformin 처방이 필요한 경우가 있다.¹⁷⁾

5) 성호르몬-세로토닌 상호작용(gonadal-serotonin interaction)

갱년기는 성호르몬(sex hormone)의 감소로 인해 여러 정신-신체의 복합 증상이 나타나는 기간으로 정의할 수 있다. 여성에서는 50세 전후로 성호르몬이 급격히 감소함에 따라 갱년기 증상이 뚜렷이 관찰되지만, 30대 후반부터 성호르몬 분비가 서서히 감소하는 남성에서는 무기력감, 만성 피로, 집중력 저하, 기분장애, 체성분 변화 등의 모호한 증상으로 인해 남성갱년기가 간과되기 쉽다. 남성은 고환에서 테스토스테론(testosterone)을, 여성은 난소에서 에스트라디올(E2)을 분비한다. 선행 연구에 따르면 테스토스테론과 에스트라디올 농도가 낮을수록 뇌 속의 세로토닌 활성도가 낮아진다.¹⁸⁾ 이에 따라 남성과 여성에서 우울증, 불안증의 기분장애 유병률이 높아지는 것으로 설명할 수 있다. 같은 맥락으로 남성호르몬과 여성호르몬을 보충했을 경우 우울증과 불안증 등의 기분장애가 호전될 수 있다. 전술한 바와 같이 DHEA는 간접적으로 에너지 생성과 면역 기능에 영향을 줄 수 있으며, 중년 남성과 폐경 후 여성에서 성호르몬의 전구물질로서의 중요한 역할을 수행한다. 테스토스테론과 에스트라디올이 1차 배터리라면 DHEA는 2차 보조 배터리로 비유할 수 있다. 따라서 극심한 스트레스가 오랫동안 지속될 경우 시상하부-뇌하수체-부신 축이 활성도가 저하되어 DHEA부터 가장 먼저 떨어지게 되며 순차적으로 세로토닌의 활성도가 저하되어 10년 전에 경험했던 갱년기를 다시 경험하는 듯한 임상 양상을 보이게 된다. 따라서 중년 남성과 폐경 후 여성에서 비특이적인 정신-신체 복합 증상을 호소할 경우 성호르몬과 함께 부신호르몬 검사를 함께 진행하는 것이 중요하고, 필요 시 성호르몬 보충 외에도 세로토닌을 직접적으로 공급해주는 selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI) 처방이 도움이 될 수 있다.¹⁹⁾

결론

이상에서 살펴본 바와 같이 우리 몸의 항상성 유지를 신호전달 측면에서 요약하자면 자율신경계와 호르몬 2개의 큰 축이 있으며 부신호르몬, 갑상선호르몬, 인슐린, 성호르몬, 신경전달물질 간 상호작용에 대해 통합적인 이해를 통해 최적의 건강한 상태인 역동적 항상성을 유지할 수 있다.

Conflict of Interest

The authors have no conflicts of interest.

요약

우리 몸의 항상성 유지를 신호전달 측면에서 요약하자면 자율신경계와 호르몬 2개의 큰 축이 있다. 말초 신경 중 하나인 자율신경계는 노르에피네프린과 아세틸콜린 등의 신경전달물질을 분비하여 신속하고 효율적으로 목표 기관에 영향을 준다. 호르몬은 혈액 속으로 분비되어 표적 세포에 도달한 후 DNA 수준에서의 좀 더 큰 변화를 유발하는 신호로 볼 수 있다. 자율신경계는 내부와 외부의 자극에 따라 신체의 기능을 미세조정하는 미동나사의 역할을 한다면 호르몬은 조동나사의 역할을 한다. 부신호르몬은 생체 일주기와 삶의 활력에 관여하고 스트레스와 외부 변화에 가장 능동적으로 대처한다. 갑상선호르몬, 성호르몬, 인슐린 등 다른 호르몬에도 영향을 줄 수 있고 자율신경계도 뇌하수체에서 상호작용한다. 과거에는 노화방지의학 영역에서 성장호르몬 보충 요법이 주된 관심사이었지만 최근에는 다른 호르몬 사이의 상호작용에 대한 연구가 중요한 이슈가 되고 있다. 따라서 부신호르몬을 중심으로 갑상선호르몬, 인슐린, 성호르몬, 신경전달물질 간 상호작용에 대해 통합적인 이해와 학문적인 근거를 고찰하고자 한다.

중심 단어: 항상성; 자율신경; 호르몬

References

1. Park B. Functional approach to chronic fatigue and energy homeostasis in perspective of adrenal hormones. Journal of Korean Institute for Functional Medicine 2018; 1: 32-8.
2. Lord RS, Bralley JA. Laboratory evaluations for integrative and functional medicine. 2nd. Georgia (GA): Metamatrix Institute; 2008.
3. Cohen J, Ward G, Prins J, Jones M, Venkatesh B. Variability of cortisol assays can confound the diagnosis of adrenal

- insufficiency in the critically ill population. *Intensive Care Medicine* 2006; 32: 1901-5.
4. Cleare AJ, Blair D, Chambers S, Wessely S. Urinary free cortisol in chronic fatigue syndrome. *The American Journal of Psychiatry* 2001; 158: 641-3.
5. Arafah BM, Nishiyama FJ, Tlaygeh H, Hejal R. Measurement of salivary cortisol concentration in the assessment of adrenal function in critically ill subjects: a surrogate marker of the circulating free cortisol. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92: 2965-71.
6. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88: 2438-44.
7. Rochon C, Tauveron I, Dejax C, Benoit P, Capitan P, Fabricio A, et al. Response of glucose disposal to hyperinsulinaemia in human hypothyroidism and hyperthyroidism. *Clinical Science (London, England: 1979)* 2003; 104: 7-15.
8. Waring AC, Rodondi N, Harrison S, Kanaya AM, Simonsick EM, Miljkovic I, et al. Thyroid function and prevalent and incident metabolic syndrome in older adults: the health, ageing and body composition study. *Clinical Endocrinology* 2012; 76: 911-8.
9. Yoon HJ, Shin HC, Choi JH, Hur YS, Hong SB, Kim YS, et al. The relationship between thyroid hormone and metabolic syndrome in obese euthyroid adults. *JOMES* 2008; 17: 10-9.
10. Lee S, Farwell AP. Euthyroid sick syndrome. *Comprehensive Physiology* 2016; 6: 1071-80.
11. Lee SY, Kim YJ. A case of nonthyroidal illness syndrome in a patient with severe liver cirrhosis with difficult differential diagnosis from central hypothyroidism. *J Korean Acad Fam Med* 2002; 23: 1141-7.
12. Chrousos GP, Torpy DJ, Gold PW. Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. *Annals of Internal Medicine* 1998; 129: 229-40.
13. Viau V. Functional cross-talk between the hypothalamic-pituitary-gonadal and -adrenal axes. *Journal of Neuroendocrinology* 2002; 14: 506-13.
14. Park B, Lee YJ. Inverse association of testosterone and sex hormone binding globulin levels with leukocyte count in middle-aged and elderly men. *Aging Male* 2018; 21: 176-81.
15. Kim HB, Lee HS, Lee YJ. Association of serum ferritin levels with non-alcoholic fatty liver disease in postmenopausal women. *Climacteric* 2018; 21: 509-14.
16. Park JM, Lee HS, Oh J, Lee YJ. Serum testosterone level within normal range is positively associated with nonalcoholic fatty liver disease in premenopausal but not postmenopausal women. *Journal of Women's Health (2002)* 2019; 28: 1077-82.
17. Zhou J, Massey S, Story D, Li L. Metformin: an old drug with new applications. *International Journal of Molecular Sciences* 2018; 19: 2863.
18. Perfalk E, Cunha-Bang SD, Holst KK, Keller S, Svarer C, Knudsen GM, et al. Testosterone levels in healthy men correlate negatively with serotonin 4 receptor binding. *Psychoneuroendocrinology* 2017; 81: 22-8.
19. Mota P, Barbosa-Martins J, Moura RS, Lima E, Miranda A, Correia-Pinto J, et al. Effects of testosterone replacement on serotonin levels in the prostate and plasma in a murine model of hypogonadism. *Scientific Reports* 2020; 10: 14688.