



12주간 저항성 운동이 고환절제 흰쥐의 혈중 Testosterone, DHT 및 골 대사에 미치는 영향

백경아¹ PhD, 박세환² PhD, 윤진환¹ PhD

¹한남대학교 스포츠과학과, ²한국교원대학교 체육교육과

Effects of 12 Weeks Resistance Exercise on Blood Testosterone, DHT and Bone-Related Metabolism in Orchiectomized Rats

Kyung A Back¹ PhD, Se Hwan Park² PhD, Jin Hwan Yoon¹ PhD

¹Department of Sports Science, Hannam University, Daejeon; ²Department of Physical Education, Korea National University of Education, Cheongju, Korea

PURPOSE: Osteoporosis is a public health problem that requires constant attention in an aging society. This study examines the effects of 12 weeks of resistance training on serum sex steroid hormone and bone metabolism factors in orchiectomized rats.

METHODS: A total of 30 male Sprague-Dawley (20 week-old) rats divided into three groups; (1) CON (normal-control, n=10), (2) ORX-CON (orchiectomized-control, n=10), (3) ORX-RE (orchiectomized-resistance exercise, n=10). The resistance training performed ladder climbing (8 repetitions, three days per week for 12 weeks) starting 1 week after surgery.

RESULTS: The investigation revealed that compared to the CON group, the ORX-CON group showed significantly lower levels of testosterone, dihydrotestosterone (DHT), grip strength, bone mineral density (BMD) and breaking force, but much higher levels of osteocalcin and CTx-1. The ORX-RE group showed increased grip strength, hormones (testosterone and DHT), osteocalcin, and BMD compared to ORX-CON group.

CONCLUSIONS: These findings suggest that resistance exercise training may be an intervention strategy for prevention osteoporosis and fracture in male aging process.

Key words: Resistance exercise, Testosterone, Osteoporosis, Bone metabolism, Orchiectomized rat

서론

골다공증(osteoporosis)은 고령화 사회에서 지속적인 관심과 주의가 요구되는 공중보건 문제이다. 골다공증은 골 취약성(bone fragility)과 골절 위험을 증가시키는 대사성 골 장애로, 낮은 골밀도(bone mineral density) 및 골 미세구조의 악화를 특징으로 한다. 흔히, 골다공증은 폐경기 여성의 전형적 증상으로 인식되어 왔으나, 최근 성선기능저하증(late-onset hypogonadism)으로 알려진 남성 갱년기(andropause)에 대

한 사회적 인식 및 남성 골다공증 환자의 지속적인 증가로 인해 남성 노화와 골다공증은 불가분의 관계로 간주된다[1].

특히, 남성의 골 손실 및 골밀도 감소는 testosterone 및 testosterone 생체이용률 저하와 직접적인 연관성을 지니는 것으로 보고되고 있다 [2,3]. 선행연구에서, 퇴행성 골다공증을 앓고 있는 남성의 70%는 testosterone 결핍으로 진단되고 있으며, 비록 남성의 골다공증성 골절 위험이 여성의 1/3 수준이지만 골절 후 사망률은 여성에 비해 1.6배 더 높은 것으로 나타났다[4]. 또한, Bliuc et al. [5]은 낮은 수준의 혈청 tes-

Corresponding author: Jin Hwan Yoon **Tel** +82-42-629-7990 **Fax** +82-42-629-7973 **E-mail** yoonjh@hnu.kr

*이 논문은 2017년 대한민국 교육부와 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(NRF-2017S1A5B5A07062561).

Keywords 저항성 운동, 테스토스테론, 골다공증, 뼈 대사, 고환절제 쥐

Received 30 Mar 2020 **Revised** 29 Apr 2020 **Accepted** 4 May 2020

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

tosterone 농도는 근육량 감소, 골감소증 및 골절 위험 증가와 밀접한 관련성이 있음을 보고하였고, Laurent et al. [6]은 65세 이상 남성의 골다공증 발생은 낙상 및 주요 관절의 골절 위험을 증가시켜 여성에 비해 높은 사망률로 이어질 수 있음을 제안하였다.

골 대사과정에서 골 리모델링(bone remodeling)은 조골세포(osteoblast)와 파골세포(osteoclast)의 기능적 균형에 매개되어 반복적으로 진행되는데, 골 교체율(bone turnover)에서 이 두 세포의 결합은 섬유이형성증, 관절염, 골다공증 및 취약성 골절과 같은 다양한 골 질환을 초래한다. 한편, 골 형성 및 골 흡수에 관여하는 두 세포의 발달과 기능은 사이토카인, 미네랄 및 호르몬 등을 통해 전달되는 신호전달에 민감하게 반응한다[7-9]. 남성의 주요 androgen인, testosterone과 dihydrotestosterone (DHT)은 androgen 수용체에 직접적으로 결합하거나 혹은 에스트로젠 방향화(aromatization)를 통해 에스트로젠 수용체에 결합함으로써 골 리모델링에 직간접적인 영향을 미친다. Androgen 수용체를 통한 testosterone 신호전달은 조골세포 분화와 골 형성을 촉진하는 반면 파골세포 형성과 골 흡수를 억제한다. 특히, androgens은 파골세포 형성을 감소시킴으로써 주로 해면골을 보존할 수 있으며, 또한 조골세포 세포사멸에 대항하고 파골세포 세포사멸을 자극할 수 있다 [10].

흥미롭게도, 호르몬 결핍에 따른 골다공증 관련 골 대사의 불균형은 성별에 따른 특이성을 나타낼 수 있음이 보고된 바 있고[11], Compston et al. [12]은 성호르몬 결핍에 따른 골 대사의 불균형은 여성의 경우 골재흡수 증가와 관련이 있는 반면에 남성은 골 형성 및 골교체율(bone turnover) 감소에 연관됨을 보고하였다. 이와 관련하여, 조골세포에 의해 합성되는 대표적 골 형성 지표인 osteocalcin은 골 기질내에서 가장 풍부한 noncollagenous 단백질로, 골광화(bone mineralization)를 조절한다. Osteocalcin의 혈청 농도는 50대 남성에서 가장 낮은 수치를 나타내며, 성호르몬 결핍에 따라 감소된 osteocalcin은 호르몬 대체요법을 통해 정상적인 수준으로 회복될 수 있다[13]. 최근에는 osteocalcin이 수컷 쥐 Ledydig 세포에서 testosterone 합성을 조절한다는 것이 밝혀졌으며, 또한 testosterone은 osteocalcin의 osteoblastic 발현을 조절하는 것으로 보고되어 testosterone과 osteocalcin의 상호작용은 최근 남성 골다공증의 예방 및 개선을 위한 주요요인으로 제안되고 있다[14-16].

한편, 남성 연령 증가에 따른 testosterone의 감소는 연간 0.5-1% 수준으로 보고되고 있지만, 일부 연구들은 70세 이상의 고령자들도 20-40대 연령 수준의 농도를 나타낼 수 있음을 제안하였다[17,18]. 또한, 폐경에 따른 급격한 골 손실 단계를 경험하는 여성과 달리, 남성의 전반적인 근골격계 건강은 연령이 증가함에 따라 서서히 감소된다[19]. 이에 비추어 볼 때, testosterone 감소를 지연시키기 위한 예방적 중재전략은 남성의 전반적인 골격계 건강에 긍정적 영향을 미칠 수 있음을 유추해 볼 수 있다. 최근 testosterone 결핍으로 인한 남성 골다공증은 testos-

terone 대체요법으로도 치료되지만, 이러한 약리적 중재전략은 전문가의 진단이 필요하며 이와 동시에 적혈구증가증(polycythemia), 전립선 질환 및 HDL 콜레스테롤 감소 등과 같은 다양한 부작용을 초래할 수 있음이 일부 연구[20-22]에서 제기되는바, 부작용 없이 증상을 예방하거나 호전시킬 수 있는 대체전략이 절실히 요구되는 실정이다.

운동은 노화에 따른 전신의 생리적 기능저하를 예방하고 개선하기 위한 효율적 전략으로 잘 알려져 있다. 특히 운동은 여성의 연령과 관련된 골 손실과 골다공증의 예방 및 개선을 위한 효과적인 전략으로 보고되고 있다[23]. 하지만, 아직까지 남성 골다공증에 대한 인식은 폐경기 여성 골다공증에 비해 높지 않은 실정이다. 선행연구에서 골다공증성 골절이 있는 남성은 동일 연령의 대조군과 비교하여 통계적으로 유의한 낮은 testosterone 농도를 나타냄[24]을 보고하고는 있지만, 또 다른 연구에서는 testosterone과 골다공증 및 골절 위험 사이의 연관성은 발견되지 않음을 보고한 연구도 있다[25,26]. 이처럼 남성 골다공증 발생에 있어 testosterone의 역할과 이에 매개된 골밀도 및 골 대사 지표 변화는 아직까지 잘 알려져 있지 않으며, 특히 예방적 중재전략으로써 운동 중재 연구는 희소한 실정이다. 이에 본 연구에서는 고환절제술에 따른 혈청 testosterone 및 골 대사의 변화를 관찰하고, 이에 대한 중재전략으로써 12주간의 저항성 운동 효과를 규명하고자 하였다.

연구 방법

1. 연구대상

실험동물은 다물사이언스(Daejeon, Korea)에서 공급받은 20주령 수컷 Sprague-Dawley (SD)계열 흰쥐 30마리를 대상으로 하였다. 실험동물은 사육케이지(42×28 cm)를 이용해 실험실 온도 22-24°C, 습도 60 ± 5%가 유지되며, 명암주기(12시간 light/ 12시간 dark)가 자동조절장치에 의해 조절되는 사육실에서 1주간 예비 사육 후, 무작위 표본법을 이용하여 정상대조군(CON, n=10), 고환절제 대조군(ORX-CON, n=10), 고환절제+저항성 운동군(ORX-RE, n=10)으로 그룹을 선정하였다. 실험기간 동안 식이는 고형사료(단백질 22.5%, 지방 3.5%, 저섬유 7.5%, 회분 9.0%, 칼슘 0.7%, 인 0.5%)와 물을 충분히 섭취하도록 하였으며, 실험기간에 동물의 고통 및 불편을 최소화시키기 위해 노력하였다.

2. 연구절차

1) 고환절제술

고환절제술은 선행연구[27]를 참고하여 실시하였다. 고환절제군은 zoletil 50 (Virbac, France)을 1 mL/kg의 용량으로 rat의 tail vein을 통해 마취시킨 다음 쥐의 음낭피부를 절개한 후 고환 상위부위의 정관(vas deferense), 혈관 및 신경조직을 봉합사로 묶은 후 고환과 부고환을 절제하였다. 고환절제 후 음낭피부를 봉합하고 감염 방지를 위해 항생제

(cafazolin 50 mg/kg)를 근육에 주사하였으며, 수술 후 3일 동안은 피하에 주사하였다. 시술 후 약 1주간의 충분한 회복기를 거쳐 정상 회복된 쥐에 한하여 실험을 실시하였다.

2) 운동프로토콜

저항성 운동은 kido et al. [28] 연구를 참고하여 사다리 등반(ladder climbing) 운동을 12주동안 주 3회(1일 8회 반복) 실시하였다. 실험의 1주일 동안은 사다리 운동 적응기간으로 실험동물은 무부하 상태에서 사다리 오르기를 수행하였으며, 경사면 상부에 사료를 두어 자발적 운동을 유도하였다. 적응기간 종료 후 쥐의 운동량을 동일하게 유지하기 위해 각각의 최대부하강도(1RM, repetition maximum)를 측정하고 무게부하에 반영하였다. 사다리 오르기에서 1RM은 쥐의 꼬리에 추를 달고 1회에 올라갈 수 있는 최대의 중량이다. 이를 효과적으로 결정하기 위해서 체중의 50% 무게의 추를 꼬리에 달고, 135 cm 길이에 80° 경사도의 사다리를 올라가게 하였다. 쥐가 이를 완료하면 그 추의 무게에 25%의 중량을 더하여 다시 올라가게 하였다. 이러한 절차를 반복하여 각 쥐들의 1RM을 평가하였다. 본격적인 저항성 운동방법은 각 개체별 사전에 결정된 1RM의 50%에 해당되는 무게의 추를 이용하여 꼬리에 달고 사다리를 올라가게 하였다. 만약 이 추를 꼬리에 달고 완전히 올라가면, 2분의 휴식을 제공한 후에 이전에 완료한 무게에 25%의 무게를 증가시켜, 다시 사다리를 올라가게 하였다. 만약 쥐가 1RM 이상의 추를 달고 사다리를 올라가면, 1RM에 30 g의 무게를 추가하였다. 각 단계별 운동이 끝나면 2분간의 휴식을 취하도록 하였다.

3) 체중 및 Grip strength 측정

체중 측정은 실험 개시일에 최초로 측정하고, 이후 매주 1회씩과 실험종료일 마지막 sampling 전까지 측정하였다. 체중 측정은 아침 사료 공급 전에 일괄적으로 전자저울(CAS 2.5D, Korea)을 이용하여 시행하고, 측정 시 rat의 움직임을 따른 체중 오차를 최소화하기 위해 플라스틱 bowl에 rat을 올려놓고, rat이 안정상태에 이르렀을 때의 체중을 기록하였다. 악력의 측정은 쥐 실험용 악력측정기(BIO-GS3 Grip strength test, France)를 이용하여 측정하였다. 측정방법은 실험자가 rat의 몸통을 부드럽게 잡은 상태에서 꼬리를 잡고 바닥에서 10 cm 위에 설치된 근력측정기의 bar를 잡도록 유도한 후, 일정한 속도로 꼬리를 잡아당겨 rat이 양쪽 앞발을 모두 놓을 때의 측정값을 기록하였다. 총 3회 측정 중 가장 높은 장력을 grip strength (g)로 간주하였다.

4) 혈청 testosterone 및 골 대사 지표

실험 종료 후, 1일간의 공복상태를 유지한 채 실험동물을 희생시키고, 심장으로부터 8 mL의 혈액을 채취하였다. 채취된 혈액을 4°C에서 25,000 rpm으로 원심분리 후 -80°C에 보관하였다. 혈청 testosterone은

Testosterone-3-(Ocarboxymethyl) oximino-(2-[125I]iodohistamine)을 이용하여 gamma counter (Cobra 5005, Packard Instruments, Meriden, USA)로 방사선 활성을 정량화한 후 Riasmart program (Packard)을 이용하여 산출(ng/mL)하였다. 혈중 dihydrotestosterone (DHT) 측정은 DHT ELISA kit (ALPCO Diagnostics, Salem, NH, USA)를 이용하였다. Kit manual에 따라 측정하였으며, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)법에 따라 실시하였다. 골 형성 지표 osteocalcin은 one-step solid phase를 이용한 competitiveradioimmuno-assay에 기초한 OSTEO-CALCIN MYRIA kit (Technogenetics Srl, Milan, Italy)로 radioimmunoassay를 한 후, gamma-counter를 이용하여 항원 항체 결합 정도를 측정하였다. 골 흡수 지표인 C-telopeptide (CTX-1)는 NovoCalcin (Metro Biosystems, Germany)를 이용하여 EIA법으로 측정하였다.

5) 골밀도 및 골강도(breaking force) 측정

실험 종료 후, 적출한 골격(대퇴골)에 붙어있는 근육, 인대 및 지방을 제거하고 50°C에서 건조한 후, 골밀도 및 골미네랄 함량을 방사선 골밀도 측정기(pDEXA X-ray bone densitometer, Norland Co., USA)를 사용하여 측정하였다. 해상도는 1.0×1.0 mm, 스피드는 20 mm/sec, 샘플의 길이는 1.60 cm, 폭(너비)은 3.90 cm로 설정하여 측정하였다. 뼈가 부러지는 순간의 최대응력을 의미하는 breaking force는 종합물성측정기(Rheo Meter CR-500DX, SUN SCIENTIFIC Co. Ltd., Japan)를 사용하여 측정하였다. 측정항목은 구부림 강도 측정, 진입 깊이는 5.0 mm, 인장/압축은 압축, 테이블(헤드)스피드는 60 mm/min, 로드셀 최대 응력은 10 kg, 샘플의 어댑터 거리는 0.0 mm, 아답터와 지지대의 간격은 10 mm로 설정하며, 샘플 타입은 원통형(눅힘), 길이와 높이 설정은 각 샘플의 해당되는 mm를 설정조건으로 하여 측정하였다.

3. 자료처리

측정된 결과분석은 Graph pad Prism 8.0 프로그램(GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA)을 이용하여 각 항목별 평균 및 표준편차를 산출하였다. 각 변인들의 그룹 간 차이 검증은 일원분산분석(one-way analysis of variance; ANOVA)을 이용하였으며, 사후검정은 Tukey's multiple comparison test를 실시하였다. 이때, 유의수준은 .05로 설정하였다.

연구 결과

1. 체중 및 악력 비교

실험 종료 후 그룹 간 체중을 비교 분석한 결과 Fig. 1A와 같이, 고환 절제술에 따른 체중의 집단 간 유의한 차이는 나타나지 않았다 ($p > .05$). 반면, 그룹 간 악력 비교에서(Fig. 1B), 고환절제군은 대조군에 비해 유의하게 감소되었으며($p < .05$), 저항성 운동군은 고환절제군과

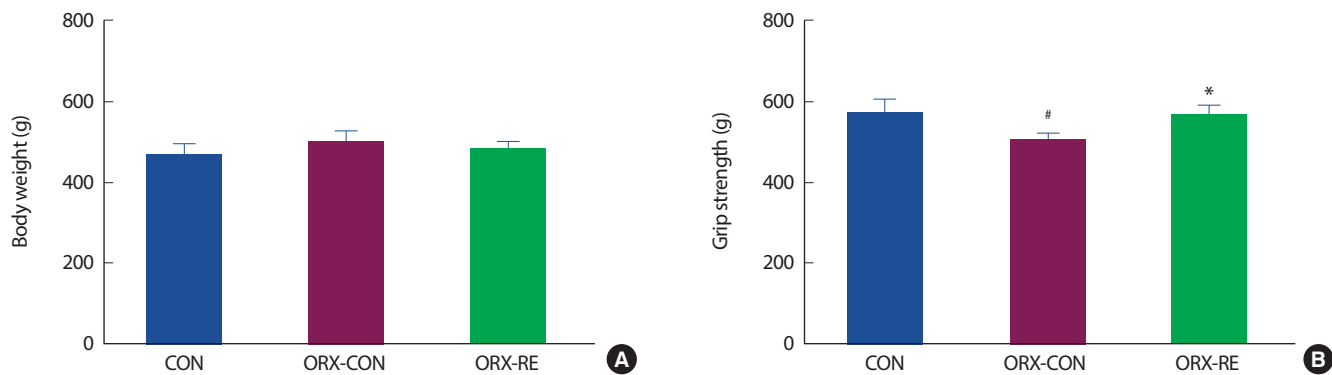


Fig. 1. Comparisons of body weight and grip strength. All data are presented as the Mean±SD. Significantly different from CON: [#] $p < .05$; Significantly different from ORX-CON: ^{*} $p < .05$.

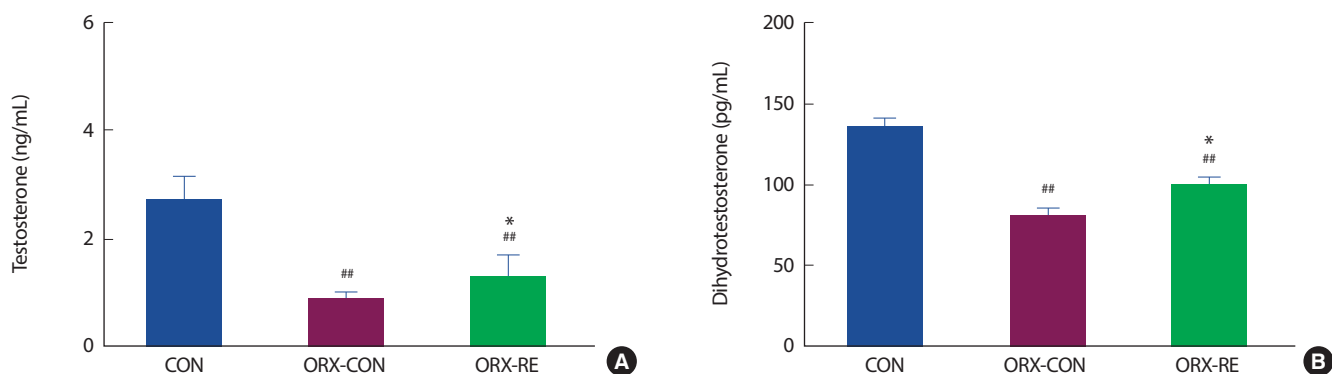


Fig. 2. Comparisons of serum testosterone and DHT level. All data are presented as the Mean±SD. Significantly different from CON: ^{##} $p < .01$; Significantly different from ORX-CON: ^{*} $p < .05$.

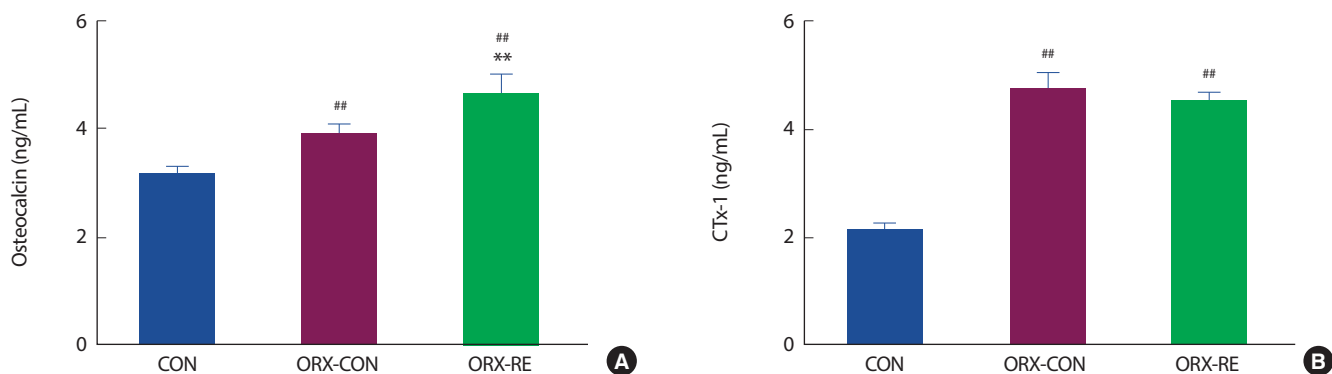


Fig. 3. Comparisons of bone metabolism factors. All data are presented as the Mean±SD. Significantly different from CON: ^{##} $p < .01$; Significantly different from ORX-CON: ^{**} $p < .01$.

비교하여 유의하게 증가된 악력을 보였다($p < .05$).

2. 혈청 testosterone 및 DHT 농도

실험 종료 후 그룹 간 호르몬 농도를 비교분석한 결과는 Fig. 2와 같다. 혈청 testosterone (Fig. 2A) 및 DHT (Fig. 2B) 농도 모두 집단 간 유의한 차이가 나타났으며($p < .05$), 저항성 운동군이 고환절제군에 비해 유의하게 높은 수준을 나타내었다($p < .05$).

3. 골 대사 지표: Osteocalcin, CTx-1

골 대사 지표를 비교분석한 결과는 Fig. 3과 같다. 골 형성 지표인 osteocalcin 농도(Fig. 3A)는 집단 간 유의한 차이가 나타났으며($p < .05$), 저항성 운동군은 고환절제군과의 비교에서 유의하게 증가($p < .05$)된 농도 수준을 보였다. 골 흡수 지표 CTx-1 농도(Fig. 3B) 비교에서 저항성 운동군은 고환절제군에 비해 다소 낮은 농도 수준을 나타내었으나 두 집단 간 유의한 차이는 나타나지 않았다.

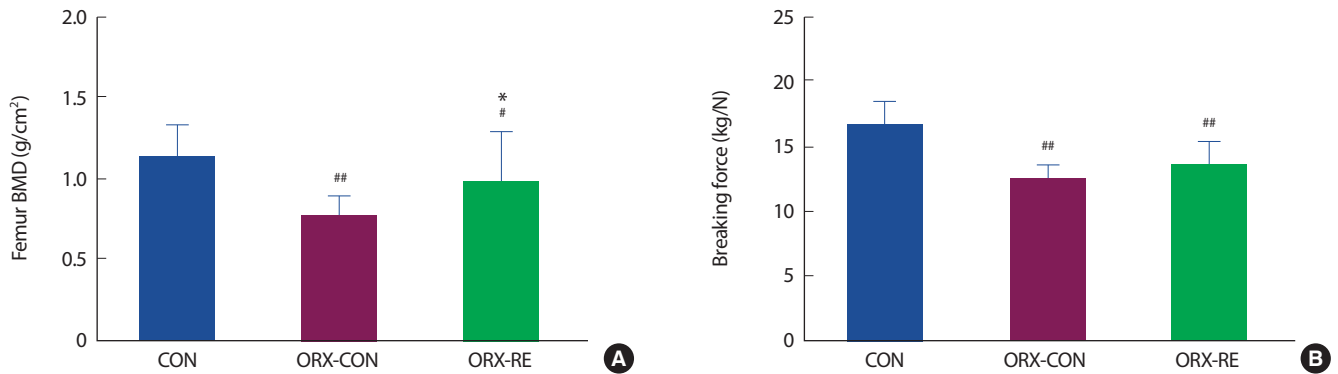


Fig. 4. Comparisons of bone mineral density and breaking force. All data are presented as the Mean±SD. Significantly different from CON: ^{*} $p<.05$, ^{##} $p<.01$; Significantly different from ORX-CON: ^{*} $p<.05$

4. 골밀도 및 골강도

대퇴골 골밀도 및 골강도를 비교분석한 결과는 Fig. 4와 같다. 골밀도는 집단 간 유의한 차이가 나타났다($p<.05$). 사후검증 결과, 저항성 운동군은 고환절제군과 비교하여 높은 골밀도를 나타내었다. 골절 예측을 위한 골강도 비교에서, 집단 간 유의한 차이가 나타났다($p<.05$). 사후검증 결과, 고환절제군은 가장 낮은 골강도 수치를 보였으며, 저항성 운동군은 고환절제군에 비해 높은 골강도를 나타내었으나 두 집단 간 유의한 차이는 나타나지 않았다.

논 의

정상적인 남성 노화에서, testosterone 생성의 점진적 감소는 후기발현 성선기능저하증과 밀접한 관련이 있으며, 폐경기 estrogen 감소와 유사하게 남성의 낮은 testosterone 수준은 골밀도 감소 및 골절 위험 증가에 직접적 요인이 꾸준히 제기되었다. 남성 골다공증 연구를 위한 전임상 모델로 널리 이용되는 orchidectomized rat은 cancellous와 endocortical 표면에서 골 흡수 증가 및 생체 내 골막 형성이 감소되고, 고환절제 2개월 후에는 혈청 testosterone 수준이 약 80% 가량 감소되는 것으로 보고되고 있다[29]. 본 연구에서, 정상군과 비교하여 고환절제 그룹은 유의하게 감소된 악력, 낮은 혈청 testosterone, 골밀도 및 골강도를 나타냄으로써, 고환절제술이 성공적으로 진행되었음을 확인할 수 있었다. 또한, 이러한 변화들에 대한 중재전략으로써 12주간의 저항성 운동은 일부 변인들의 개선에 기여하는 것으로 나타났다.

안드로젠과 에스트로젠의 상대적 중요성은 논란의 여지가 있지만, 대부분의 선행연구에서는 testosterone 결핍이 남성의 근골격계 건강에 부정적 영향을 미칠 수 있음에 동의한다. 남성 노화 과정에서 testosterone의 점차적인 감소와 성 호르몬 결합글로불린(sex hormone-binding globulin, SHBG) 증가에 따른 testosterone 생체이용률 저하는 근육량 및 근력을 감소시킴으로써 골다공증을 초래하고 또한 이들 환

자의 골절 위험을 증가시킬 수 있다[30].

흔히, 저항성 운동은 동화작용 호르몬 활성화에 관여함으로써 근비대 및 근파워 증가에 효율적인 전략으로 알려져 있다. 이와 관련된 선행연구에서, Parastesh et al. [31]은 저항성 운동이 수컷 당뇨모델 쥐의 혈중 testosterone 및 황체형성 호르몬 증가에 긍정적 영향을 미칠 수 있음을 보고하였고, 고령의 수컷 마우스를 대상으로 testosterone 투여와 함께 6주간의 운동 처치는 악력, 자발적 움직임 및 호흡활동 증가에 긍정적 영향을 미치는 것으로 나타났다[32]. 또한 Gharahdaghi et al. [33]은 65-75세 남성을 대상으로 testosterone요법과 병행한 저항성 운동은 근육량 및 근 기능 개선을 위한 효율적인 전략임을 보고하였고, Sellami et al. [34]은 저항성 운동이 중년 남성의 steroid 호르몬을 증가시키고 total testosterone 및 free testosterone 감소에 따른 부정적 영향을 완화시키는 데 도움이 될 수 있음을 제안하였다. 이러한 선행연구 결과는 testosterone 결핍에 따른 근골격계의 악화를 개선함에 있어 운동이 상당한 시너지 효과를 나타낼 수 있음을 시사한다. 본 연구에서도 고환절제에 따른 감소된 testosterone 농도 및 악력은 12주간의 저항성 운동처치를 통해 개선되는 양상을 보였다. 이는 저항성 운동이 고환절제 후 testosterone의 감소 속도를 지연시키는데 기여한 것으로 판단되며, 또한 골격계에서 수축 자극을 통한 testosterone 및 DHT 합성 증가가 혈중 스테로이드 호르몬 농도로 이어질 수 있음을 보고한 선행연구[35]와 일치되는 결과로 생각된다.

추가적으로, Potikanond et al. [36]은 고환절제에 따른 testosterone 결핍이 조골세포 증식 및 인슐린 신호 손상을 초래하고 조골세포 생존(survival)을 감소시켜 골다공증을 유발할 수 있음을 제안하였다. 조골세포의 증식 및 기능은 고환절제 쥐에서 현저히 감소될 수 있는데 반해, 운동은 조골세포에서 osteocalcin, Runx2, osterix, alkaline phosphatase (ALP), BMP2 및 콜라겐 type 1과 같은 일부 골 형성 마커 증가에 기여할 수 있음이 보고된다. Laster et al. [37]은 골 형성 마커 ALP 및 osteocalcin 증가와 골 흡수 마커인 TRAP 및 CTx-1의 감소는 규칙적인

운동에 매개된 일반적인 골 대사반응임을 제안한다. 본 연구에서도 12주간의 저항성 운동이 혈청 osteocalcin 농도를 유의하게 증가시키는 것으로 나타났다. 이는 운동을 통한 근육 및 골격으로의 지속적인 물리적 자극이 조골세포와 파골세포에 전달되어 골 리모델링에 영향을 미친다는 보고[38]와, 8주간의 저항성 운동은 골 흡수 마커의 실질적 변화없이 골 형성을 나타내는 biomarker의 변화를 유도할 수 있음을 보고한[39] 선행연구와 일치되는 결과로 생각된다.

낮은 골밀도는 향후 골다공증 발생 및 골절 위험과 직접적인 관련성을 지닌다. 골 성장 및 유지에 있어 운동의 중요성은 강조되어 왔으며, 특히 골밀도에 대한 저항성 운동의 효과는 폐경기성 골다공증 선행연구들을 통해 이미 잘 알려져 있다[40]. 선행연구들에서, 폐경기 여성을 대상으로 적정 강도의 운동은 estradiol 및 testosterone의 혈청 수준을 증가시켜 조골세포 증식 및 활성 개선에 기여함으로써 골량 및 골밀도에 긍정적 영향을 미칠 수 있음이 입증되었다[41,42]. 또한 동물 실험에서, Sun et al. [43]은 난소절제 모델을 대상으로 실시한 6주간의 유산소 운동이 혈중 osteocalcin 농도를 유의하게 증가시킴으로써 골밀도 개선에 기여함을 보고하였다. Marques et al. [44]은 규칙적인 저항성 운동은 성별에 관계없이 노인의 골밀도, 근력, 균형성 및 염증반응 개선에 긍정적인 결과를 가져올 수 있음을 보고하였고, 특히 전립선암 호르몬 치료(androgen deprivation therapy) 후 골다공증 및 골절 위험이 높은 남성을 대상으로 실시된 저항성 운동중재가 척추 및 대퇴골 골밀도 유지에 긍정적 영향을 미친다는 최신 연구결과[45-47]는 본 연구 결과에서 저항성 운동에 매개된 골밀도의 유의한 변화를 뒷받침할 수 있다. 또한 골다공증 관련 동물실험에서 골 관련 변수 및 골밀도 측정은 orchietomy 후 8-10주 사이가 가장 적절한 시기임[48]을 감안할 때, 본 연구의 결과는 골밀도 감소에 대한 예방적 전략으로서 저항성 운동의 중요성을 시사한다.

결론

종합해보면, testosterone 결핍 상태에서 규칙적인 저항성 운동은 근력 향상 및 골 형성 인자의 증가를 통해 골밀도 개선 및 유지에 긍정적 변화를 유도할 수 있음을 확인할 수 있었다. 따라서, 저항성 운동은 남성 노화 과정에서 호르몬 결핍에 연관된 근골격계 질환의 예방 및 개선을 위한 효과적인 중재전략으로 제안될 수 있다. 한편, 아직까지 남성 골다공증에 대한 인식 부족과 이에 대한 운동효과 선행연구가 희소한 실정이므로 다각적인 논의를 제시하지 못한 점은 본 연구가 지니는 제한점이라 할 수 있다. 따라서 추가적인 연구를 통해 남성 골다공증에 대한 다양한 운동효과 기전 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다.

CONFLICT OF INTEREST

이 논문 작성에 있어서 어떠한 조직으로부터 재정을 포함한 일체의 지원을 받지 않았으며, 논문에 영향을 미칠 수 있는 어떠한 관계도 없음을 밝힌다.

AUTHOR CONTRIBUTION

Conceptualization: JH Yoon; Data curation: S Park; Formal analysis: S Park; Funding acquisition: JH Yoon; Methodology: S Park; Writing - original draft: K Back, JH Yoon; Writing - review & editing: JH Yoon, S Park.

REFERENCES

1. Stanghelle B, Bentzen H, Giangregorio L, Pripp AH, Bergland A. Associations between health-related quality of life, physical function and pain in older women with osteoporosis and vertebral fracture. *BMC Geriatr* 2019;19(1):298.
2. Blouin S, Libouban H, Moreau MF, Chappard D. Orchidectomy models of osteoporosis. *Methods Mol Biol* 2008;455:125-34.
3. van den Beld AW, de Jong FH, Grobbee DE, Pols HA, Lamberts SW. Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(9):3276-82.
4. Janiszewska M, Zolnierczuk-Kieliszek D, Kulik T, Dziedzic MA, Baranska A, et al. Men's knowledge about osteoporosis and its risk factors. *Prz Menopauzalny* 2016;15(3):148-55.
5. Bliuc D, Nguyen ND, Alarkawi D, Nguyen TV, Eisman JA, et al. Accelerated bone loss and increased post-fracture mortality in elderly women and men. *Osteoporos Int* 2015;26(4):1331-9.
6. Laurent M, Gielen E, Claessens F, Boonen S, Vanderschueren D. Osteoporosis in older men: recent advances in pathophysiology and treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27(4):527-39.
7. Li J, Xiang L, Jiang X, Teng B, Sun Y, et al. Investigation of bioeffects of G protein-coupled receptor 1 on bone turnover in male mice. *J Orthop Translat* 2017;10:42-51.
8. Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. *Trends Endocrinol Metab* 2012;23(11):576-81.
9. Sobacchi C, Schulz A, Coxon FP, Villa A, Helfrich MH. Osteoporosis: genetics, treatment and new insights into osteoclast function. *Nat Rev*

- Endocrinol 2013;9(9):522-36.
10. Mohamad NV, Soelaiman IN, Chin KY. A concise review of testosterone and bone health. *Clin Interv Aging* 2016;11:1317-24.
11. Mohamad NV, Che Zulkepli MAA, May Theseira K, Zulkifli N, Shahrom NQ, et al. Establishing an animal model of secondary osteoporosis by using a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Int J Med Sci* 2018;15(4):300-8.
12. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet* 2019;393(10169):364-76.
13. Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Eastell R, et al. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest* 2000;106(12):1553-60.
14. Zoch ML, Clemens TL, Riddle RC. New insights into the biology of osteocalcin. *Bone* 2016;82:42-9.
15. Oury F, Sumara G, Sumara O, Ferron M, Chang H, et al. Endocrine regulation of male fertility by the skeleton. *Cell* 2011;144(5):796-809.
16. Steffens JP, Herrera BS, Coimbra LS, Stephens DN, Rossa C Jr, et al. Testosterone regulates bone response to inflammation. *Horm Metab Res* 2014;46(3):193-200.
17. Handelsman DJ, Yeap B, Flicker L, Martin S, Wittert GA, et al. Age-specific population centiles for androgen status in men. *Eur J Endocrinol* 2015;173(6):809-17.
18. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(1):68-75.
19. Chin KY, Ima-Nirwana S, Isa Naina M, Norazlina M, Ahmad Nazrun S, et al. Calcaneal quantitative ultrasound value for middle-aged and elderly Malaysian Chinese men and its association with age and body anthropometry. *J Clin Densitom* 2012;15(1):86-91.
20. Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60(11):1451-7.
21. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M, Lampropulos JF, Albuquerque F, et al. Clinical review 1: adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):2560-75.
22. Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM, Tracz MJ, Bolona ER, et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007;82(1):29-39.
23. Santos L, Elliott-Sale KJ, Sale C. Exercise and bone health across the lifespan. *Biogerontology* 2017;18(6):931-46.
24. Drake MT, Murad MH, Mauck KF, Lane MA, Undavalli C, et al. Clinical review. risk factors for low bone mass-related fractures in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(6):1861-70.
25. Golds G, Houdek D, Arnason T. Male hypogonadism and osteoporosis: the effects, clinical consequences, and treatment of testosterone deficiency in bone health. *Int J Endocrinol* 2017;2017:4602129.
26. Hsu B, Seibel MJ, Cumming RG, Blyth FM, Naganathan V, et al. Progressive temporal change in serum SHBG, but not in serum testosterone or estradiol, is associated with bone loss and incident fractures in older men: the concord health and ageing in men project. *J Bone Miner Res* 2016;31(12):2115-22.
27. Pongkan W, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Chronic testosterone replacement exerts cardioprotection against cardiac ischemia-reperfusion injury by attenuating mitochondrial dysfunction in testosterone-deprived rats. *PLoS One* 2015;10(3):e0122503.
28. Kido K, Ato S, Yokokawa T, Sato K, Fujita S. Resistance training recovers attenuated APPL1 expression and improves insulin-induced Akt signal activation in skeletal muscle of type 2 diabetic rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2018;314(6):E564-E571.
29. Erben RG, Eberle J, Stahr K, Goldberg M. Androgen deficiency induces high turnover osteopenia in aged male rats: a sequential histomorphometric study. *J Bone Miner Res* 2000;15(6):1085-98.
30. Chin KY, Ima-Nirwana S. Sex steroids and bone health status in men. *Int J Endocrinol* 2012;2012:208719.
31. Parastesh M, Heidarianpour A, Sadegh M. Investigating the effects of endurance, resistance and combined training on reproductive hormones and sperm parameters of streptozotocin-nicotinamide diabetic male rats. *J Diabetes Metab Disord* 2019;18(2):273-9.
32. Guo W, Wong S, Li M, Liang W, Liesa M, et al. Testosterone plus low-intensity physical training in late life improves functional performance, skeletal muscle mitochondrial biogenesis, and mitochondrial quality control in male mice. *PLoS One* 2012;7(12):e51180.
33. Gharahdaghi N, Rudrappa S, Brook MS, Idris I, Crossland H, et al. Testosterone therapy induces molecular programming augmenting physiological adaptations to resistance exercise in older men. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019;10(6):1276-94.
34. Sellami M, Dhahbi W, Hayes LD, Kuvacic G, Milic M, et al. The effect

- of acute and chronic exercise on steroid hormone fluctuations in young and middle-aged men. *Steroids* 2018;132:18-24.
35. Sato K, Iemitsu M, Matsutani K, Kurihara T, Hamaoka T, et al. Resistance training restores muscle sex steroid hormone steroidogenesis in older men. *FASEB J* 2014;28(4):1891-7.
36. Potikanond S, Rattanachote P, Pintana H, Suntornsaratoon P, Charoenphandhu N, et al. Obesity does not aggravate osteoporosis or osteoblastic insulin resistance in orchietomized rats. *J Endocrinol* 2016;228(2):85-95.
37. Lester ME, Urso ML, Evans RK, Pierce JR, Spiering BA, et al. Influence of exercise mode and osteogenic index on bone biomarker responses during short-term physical training. *Bone* 2009;45(4):768-76.
38. Bhasin S, Calof OM, Storer TW, Lee ML, Mazer NA, et al. Drug insight: Testosterone and selective androgen receptor modulators as anabolic therapies for chronic illness and aging. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;2(3):146-59.
39. Yuan Y, Chen X, Zhang L, Wu J, Guo J, et al. The roles of exercise in bone remodeling and in prevention and treatment of osteoporosis. *Prog Biophys Mol Biol* 2016;122(2):122-30.
40. Watson SL, Weeks BK, Weis LJ, Harding AT, Horan SA, et al. High-intensity resistance and impact training improves bone mineral density and physical function in postmenopausal women with osteopenia and osteoporosis: the LIFTMOR randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2018;33(2):211-20.
41. Gonzalo-Encabo P, McNeil J, Boyne DJ, Courneya KS, Friedenreich CM. Dose-response effects of exercise on bone mineral density and content in post-menopausal women. *Scand J Med Sci Sports* 2019; 29(8):1121-9.
42. Palombaro KM, Black JD, Buchbinder R, Jette DU. Effectiveness of exercise for managing osteoporosis in women postmenopause. *Phys Ther* 2013;93(8):1021-5.
43. Sun X, Li F, Ma X, Ma J, Zhao B, et al. The effects of combined treatment with naringin and treadmill exercise on osteoporosis in ovariectomized rats. *Sci Rep* 2015;5:13009.
44. Marques EA, Mota J, Viana JL, Tuna D, Figueiredo P, et al. Response of bone mineral density, inflammatory cytokines, and biochemical bone markers to a 32-week combined loading exercise programme in older men and women. *Arch Gerontol Geriatr* 2013;57(2):226-33.
45. Winters-Stone KM, Dobek JC, Bennett JA, Maddalozzo GF, Ryan CW, et al. Skeletal response to resistance and impact training in prostate cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc* 2014;46(8):1482-8.
46. Taaffe DR, Galvao DA, Spry N, Joseph D, Chambers SK, et al. Immediate versus delayed exercise in men initiating androgen deprivation: effects on bone density and soft tissue composition. *BJU Int* 2019; 123(2):261-9.
47. Newton RU, Galvao DA, Spry N, Joseph D, Chambers SK, et al. Exercise mode specificity for preserving spine and hip bone mineral density in prostate cancer patients. *Med Sci Sports Exerc* 2019;51(4):607-14.
48. Ryu SJ, Ryu DS, Kim JY, Park JY, Kim KH, et al. Bone mineral density changes after orchietomy using a scrotal approach in rats. *Korean J Spine* 2015;12(2):55-9.