



성인 남성의 혈청 테스토스테론 농도와 전립선 특이항원의 관계에 대한 통합적 고찰

안경주

청주대학교 간호학과

The Relationship Between Levels of Serum Testosterone and Prostate-specific Antigen in Healthy Men: An Integrative Review

An, Gyeong-Ju

Department of Nursing, Cheongju University, Cheongju, Korea

Purpose: The purpose of this study was to review primary research exploring the correlations between the levels of serum testosterone and the prostate-specific antigen (PSA) in healthy men without prostate diseases. **Methods:** An integrative review was conducted using the Whittemore & Knafle (2005) framework. The keywords, 'testosterone & prostate-specific antigen', 'testosterone & PSA' and 'healthy men' were used to search peer-reviewed publications in six databases. Among 1,959 searched articles, eleven articles were selected after excluding articles that do not meet inclusion criteria. Literature quality was moderate (Level 3). **Results:** As a result of this study, it was confirmed through the nine articles that healthy adult men showed no significant correlation between the serum testosterone and the PSA. Conversely, two articles presented that the serum PSA correlate positively with the testosterone. In particular, it is inferred that the effect of the serum testosterone and the PSA secreted into a 24-hour circadian rhythm with different amplitudes and slopes would have had great influence. However, it does not consider the factors affecting the testosterone and the PSA, such as race, liver disease, and BMI, so there is insufficient empirical data to clearly explain the relationship between the testosterone and the PSA. **Conclusion:** The correlation between the serum testosterone and the PSA in healthy adult men is insignificant in relation to the circadian rhythm of the testosterone and the PSA secretion. It is that a large-scale study including various influencing factors using new biochemical indicators such as pro PSA be conducted in the future.

Key Words: Adult; Prostate-specific antigen; Review; Testosterone

국문주요어: 성인, 전립선특이항원, 종설, 테스토스테론

서론

1. 연구의 필요성

전립선암은 전세계적으로 남성에서 발생하는 암 중 두 번째로 많

이 발병하며, 2017년 통계에 의하면 국내 남성의 암 발생 중 10.5%를 차지할 정도로 증가하여 발생 순위가 네 번째인 암이 되었다[1]. 따라서 전립선암 증가와 더불어 전립선암의 조기진단이 중요하다고 볼 수 있는데, 일반적으로 혈청 전립선특이항원(Prostate-specific anti-

Corresponding author: An, Gyeong-Ju

Department of Nursing, Cheongju University, 298 Daesung-ro, Cheongwon-gu, Cheongju 28503, Korea

Tel: +82-43-229-8992 Fax: +82-43-229-7998 E-mail: antheresa@cju.ac.kr

* 이 논문은 2019학년도에 청주대학교 보건의료과학연구소가 지원한 학술연구조성비(특별연구과제)에 의해 연구되었음.

* This work was supported by the research grant of Cheongju University (2019.03.01-2021.02.29).

Received: April 4, 2020 Revised: April 23, 2020 Accepted: April 29, 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.

gen, PSA)을 전립선암 진단을 위한 필수검사로 많이 이용하고 있다.

PSA는 전립선 상피세포에서 만들어지는 kallikrein-3로 알려진 당단백질이며 대부분 정액에서 발견되지만 혈액에도 소량 분포되어 있다. 따라서 PSA는 정상 전립선 세포가 손상될 때 혈청 내 농도가 증가하게 되므로 1979년에 혈청 PSA 측정법이 개발된 이후 1988년 FDA 승인을 받아 전립선염, 전립선비대증, 전립선암 등의 진단검사로 현재까지 이용하고 있다[2]. 일반적으로 혈청 PSA의 농도가 많이 증가할 경우에는 전립선암을 의심하여 전립선 조직 생검을 실시하기도 하지만, 양성 전립선비대나 전립선염 같은 전립선 질환에서도 혈청 PSA 농도가 증가하기 때문에 혈청 PSA 검사의 특이성은 낮은 것으로 문제가 제기되어 왔다[3,4]. 최근 연구에 의하면 전립선암 환자 중 15% 정도의 혈청 PSA 농도가 기준치인 4.0 ng/mL 이하로 나타났으며, 이러한 결과는 혈청 PSA 정상 범위 농도에서도 전립선암을 배제할 수 없음을 말한다[4]. 따라서 전립선암의 선별검사로서 혈청 PSA의 민감도도 높지 않다고 볼 수 있어, 임상에서는 전립선 질환시 혈청 PSA 외에 다른 혈액 지표도 같이 고려할 것을 제시하고 있다.

전립선 성장과 발달에 중요한 호르몬인 테스토스테론(testosterone)은 콜레스테롤로부터 합성되고 5 α -환원효소(5 α -reductase)에 의해 디하이드로테스토스테론(dihydrotestosterone, DHT)으로 전환되어 전립선 조직을 발달시키고 성장시킨다[3]. 즉 테스토스테론은 전립선 세포에 영향을 주기 때문에 PSA와 관련이 있을 것으로 유추할 수 있으나 테스토스테론과 PSA와의 관계에 관한 논란은 아직도 진행 중이다[2].

1941년에 Huggins와 Hodges가 테스토스테론이 전립선암의 위험요인이 된다고 발표한 이후, 테스토스테론이 전립선 암세포의 성장을 증진시킨다는 전제하에 전립선암 환자에게 테스토스테론 농도를 낮추기 위한 목적으로 남성호르몬차단요법(androgen deprivation therapy)이 전립선암 치료원칙으로 지금까지도 이용되고 있다[5].

하지만 테스토스테론 대체요법(testosterone replace therapy, TRT)이 전립선암 발생과 관련이 없다는 연구결과가 보고되었고[6-8] 오히려 낮은 테스토스테론 농도가 전립선암 위험과 상관관계가 있다는 연구도 보고된 바가 있었으나[9], 높은 테스토스테론 농도와 전립선암 환자의 글리슨 종양등급(Gleason score)이 높은 것과 상관관계가 있다는 상반된 연구[10]도 보고되고 있으므로 테스토스테론과 전립선암과의 관계는 논란이 계속되고 있다[3].

하지만 임상에서 혈청 테스토스테론과 PSA의 상관관계를 파악한다면 전립선 질환 대상자를 사정하는데 도움이 된다. 특히 성선기능감소증인 경우에 단순히 혈청 테스토스테론 농도가 낮은 것만으로 진단을 하기 보다는, 테스토스테론 합성과 직접적인 안드로겐 수용체(androgen receptor, AR)의 전사(transcription) 효율성을 동반

적으로 분석하는 것이 중요한데 이것을 확인하기 위해서는 AR gene의 유전자 검사를 시행해야 한다. 그러나 이 유전자 검사가 비용이 비싸 정규검사로 이용하기에 부담이 되므로 AR 활성도를 예측할 수 있는 저렴한 임상 생물표지자(biomarker)로 등장한 것이 AR과 관련성이 높은 PSA이다[11]. 즉, PSA가 테스토스테론의 생물학적 활성도를 나타내는 임상적인 지표가 될 수 있다는 주장이다.

또한 전립선암인 경우에는 혈청 PSA 농도를 일차적인 선별검사로 하고 시행하고 있으나, 혈청 테스토스테론 농도가 낮아지는 것을 전립선암의 지표로 추가해야 된다는 주장도 있어[9,12], 혈청 PSA와 테스토스테론을 동시에 측정해야 할 필요성을 제시하고 있다. 안드로겐 조절 유전자의 생산물로 합성된 것이 PSA이기 때문에 전립선 질환을 검사할 때 테스토스테론과 PSA의 변화를 확인하는 것이 필요할 것으로 생각하나, 이 둘의 관계에 대해서는 상반되는 결과들이 혼재하고 있는 상태이다.

전립선암 환자에서 혈청 PSA와 혈청 테스토스테론 농도의 상관관계 연구를 살펴보면, 전립선암 환자에서 혈청 테스토스테론 농도와 혈청 PSA의 상관관계가 유의하지 않다고 한 연구[5]가 있는 반면 혈청 PSA와 테스토스테론 농도가 정적 상관관계에 있다고 하는 연구[4]도 있었으며, 혈청 테스토스테론 농도가 낮은 전립선암 환자에서 혈청 PSA 농도가 높다고 보고한 연구[13] 등 일관된 연구결과를 찾아보기 어렵다. 또한 양성 전립선비대증 환자를 대상으로 이루어진 연구에서는 혈청 PSA는 증가하는 반면 테스토스테론 농도가 감소하는 경향을 보였지만 상관관계가 유의하지 않다고 하였다[14]. 다른 연구에서는 성선기능감소증(hypogonadism) 대상자에게 TRT 후 테스토스테론 농도는 증가했지만 PSA 농도는 변화가 없었다고 하였고[15,16], 성선기능감소증 남성에게 TRT 후 PSA가 증가되었다는 상반된 연구도 있다[17,18].

이와 같이 혈청 테스토스테론과 PSA의 관계를 살펴본 대부분의 연구가 전립선암 환자나 성선기능감소증으로 인해 TRT를 한 환자를 대상으로 수행된 것이 대부분이었고 연구결과도 일관적이지 않아 상반된 견해가 있는 상태이다. 이러한 결과는 아마도 암이나 성선기능감소증 같은 병리적 변화가 일어난 상태에서 병의 진행도에 따라 생체내 반응이 다양하기 때문에 PSA와 테스토스테론 혈청 농도도 다양하게 나타나는 것이라고 유추할 수 있다.

따라서 전립선암이나 성선기능감소증 같은 질병의 영향을 받지 않고, 정상 상태에서 혈청 테스토스테론 농도와 PSA 농도의 기초적인 상관관계를 확인해보는 것이 필요하지만, 질병 상태가 아닌 정상인에서 혈청 테스토스테론 농도와 PSA 농도의 상관관계를 확인한 논문은 2018년 수행된 Wichendu 등[2]의 연구 외에는 찾기 어려웠다. Wichendu 등[2]도 전립선 관련 질병이 없는 상태에서 혈청 테스

토스테론과 PSA와의 관계에 대한 연구보고는 많이 이루어지지 않은 편이며 그 결과 또한 일관적이지 않고 아직도 논란 중이라고 주장하였다.

그러므로 본 연구는 전립선 관련 질병의 영향이 없는 정상 남성 성인을 대상으로 혈청 테스토스테론과 PSA 농도 간 관계에 대해 조사한 국내와 국외 선행연구들을 통합적으로 고찰하여 그 상관관계를 파악함으로써, 향후 전립선 질환이 발생했을 경우에 생물표지자로서 대상자의 건강상태를 사정할 때 중요한 기초자료를 제공할 것이다.

2. 연구 목적

본 연구의 목적은 정상 성인 남성을 대상으로 이루어진 연구에서 혈청 테스토스테론 농도와 혈청 PSA 농도를 파악하고 상관관계가 있는지를 통합적 문헌고찰을 통해 분석함으로써 전립선의 병리적 상태에서 테스토스테론과 PSA의 혈청 농도 변화를 통해 대상자의 상태를 사정할 때 기초자료를 제공하기 위함이다.

구체적인 연구 목적은 다음과 같다.

첫째, 선정된 논문을 통해 정상 성인 남성들의 혈청 테스토스테론과 PSA 수준을 확인한다.

둘째, 선정된 논문에 나타난 혈청 테스토스테론과 PSA 농도 간 관계를 확인한다.

연구 방법

1. 연구 설계

본 연구는 Whittemore와 Knaff[19]이 제시한 통합적 문헌고찰(Integrative literature review) 방법에 따라 정상 남성의 혈청 테스토스테론과 PSA 농도와의 관계와 관련된 연구들을 선정하여 이론적으로 고찰하고 분석한 문헌고찰 연구이다.

2. 연구 대상

본 연구에서 연구 대상의 선정 기준은 전립선 질환이 없는 정상 남성의 혈청 테스토스테론과 PSA 농도를 조사한 질적, 양적 논문 1,959편을 대상으로 하였다.

3. 연구 절차

본 연구에서 이용한 연구방법인 통합적 고찰은 비실험연구를 분석하고 요약하고 통합함으로써 특정한 주제에 대해 포괄적인 시각을 갖게 하는 데에 적합하다고 알려져 있어 현재 간호학 분야에서 많이 이용하고 있다[19]. 따라서 본 연구는 정상 남성을 대상으로 중

재를 하지 않는 비실험 조사연구만을 대상으로 하였기 때문에 5단계로 구성된 통합적 고찰 방법을 이용하여 진행하였다.

1) 1단계: 문제 확인(Problem identification)

PSA는 테스토스테론의 영향을 받아 전립선에서 합성하기 때문에 전립선 질환을 검사할 때 테스토스테론과 PSA의 변화를 확인하는 것이 필수적이나, 이 둘의 관계에 대해서는 상반되는 결과들이 혼재하고 있는 상태이다. 전립선암 환자에서 혈청 테스토스테론 농도와 혈청 PSA의 상관관계가 유의하지 않다고 한 연구[5]가 있는 반면 혈청 PSA와 테스토스테론 농도가 양적 상관관계에 있다고 하는 연구[4]도 있었으며, 혈청 테스토스테론 농도가 낮은 전립선암 환자에서 혈청 PSA 농도가 높다고 보고한 연구[13] 등 일관성이 부족한 상태이다. 그러므로 본 연구에서의 연구문제는 ‘정상 남성의 혈청 테스토스테론 농도와 PSA 농도는 어떠한 관계가 있을까?’이다.

2) 2단계: 문헌 검색(Literature search)

본 연구자는 2020년 1월까지 데이터베이스를 이용하여 자료를 검색하고 수집하였다. 본 연구에서 이용한 검색 데이터베이스로는 국내 학술연구 논문 검색을 위해 한국과학기술정보연구원(KISTI), 한국학술정보(Koreanstudies Information Service System, KISS), 대한의학학술지편집인협회(KoreaMed)를 이용하였고 국외 논문은 MEDLINE, PubMed, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL)를 활용하여 검색하였다. 주요 검색어는 ‘testosterone&prostate-specific antigen’, ‘testosterone&PSA’, ‘테스토스테론&전립선특이항원’이었다.

(1) 선정 기준

- 2020년 1월까지 출판된 국내·외 학술지에 발표된 논문
- 정상 성인 남성 대상
- 혈청 테스토스테론과 PSA 농도를 조사한 상관관계 연구
- 한국어와 영어로 출판된 논문
- 동료 심사 학술지에 게재된 논문
- 전문(full-text) 확보가 가능한 논문

(2) 제외 기준

- 인간을 대상으로 하지 않은 논문
- 전립선 질환(전립선암, 양성 전립선비대증, 전립선염, 성선저하증)을 가진 대상자 연구 논문
- 호르몬 투여나 약물 투여 등 중재 실험 논문
- 종설 논문이나 편집 사설

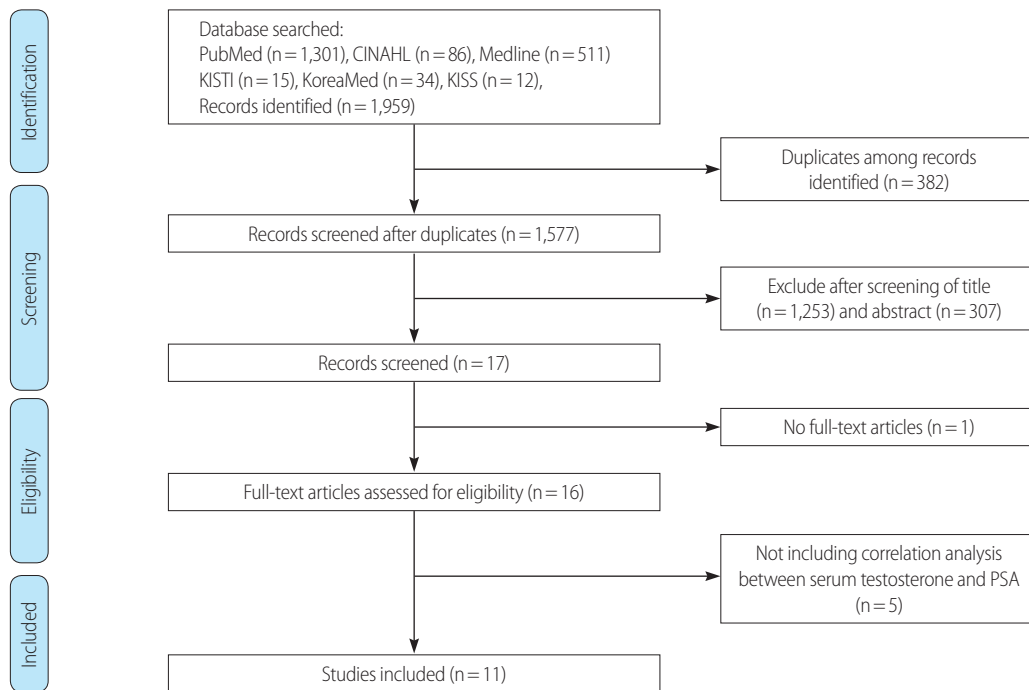


Figure 1. Flow chart of the literature selection process for the present research.

CINAHL = Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature; KISTI = Korea Institute of Science and Technology Information; KISS = Koreanstudies Information Service System; PSA = Prostate-specific antigen.

국내 데이터베이스를 통해 검색한 논문은 KISTI 15편, KoreaMed 34편, KISS 12편으로 나타났고, 국외 3개의 데이터베이스를 통한 검색 논문은 PubMed 1,301편, Medline 511편, CINAHL 86편으로 총 1,959편이었다. 이 논문 중 제목과 초록을 검토하면서 선정 기준에 부합하지 않는 1,576편을 배제하였고 중복된 논문 382편(외국 373편, 국내 9편)을 배제하였으며 전문을 구할 수 없는 논문 1편을 제외한 16편의 문헌 전문을 검토하였다. 원문을 읽는 과정에서 혈청 테스토스테론과 PSA 농도 간 상관관계를 분석하지 않은 연구 5편을 제외하여 총 11개의 논문을 최종 선정하였다(Figure 1).

3) 3단계: 자료 평가(Data evaluation)

통합적 고찰방법론에서 자료의 질 평가는 복잡적이기 때문에 연구의 질을 평가하는 데에 정석이 되는 표준은 없다[19]. 따라서 본 연구에서는 통합적 고찰의 목적에 따라 미국중환자간호사회(American Association of Critical-Care Nurses, AACN)에서 제시하여 여러 통합적 고찰방법에서 사용되고 있는 근거수준체계(evidence-leveling system)에 의해 논문의 질을 평가하였다[20]. 본 연구에서 선정된 11개 논문은 모두 혈청 테스토스테론과 PSA 간의 상관관계를 분석한 서술적 연구였기 때문에 AACN의 5개 수준으로 이루어진 근거수준체계에서 서술연구이거나 상관관계를 분석한 연구는 수

준 3에 속하는 것으로 평가하므로, 통합적 고찰 분석을 위한 연구로 이용하기에 적합하였다. 통합적 고찰에서는 질적 연구도 포함하여 분석할 수 있으나 혈청 테스토스테론과 PSA를 조사한 혼합 연구방법이나 질적 연구논문은 검색되지 않았기 때문에 본 통합적 고찰 연구에서 최종적으로 질적 연구논문은 하나도 포함되지 않았다.

4) 4단계: 자료 분석(Data analysis)

본 연구자는 이미 통합적 고찰연구를 수차례 수행한 경험이 있기 때문에 이를 바탕으로 자료 분석단계에서 최종 11편의 논문을 읽고 분석한 내용을 추출하고 기록하고 자료들을 비교하여 연구 문제에 대한 통합된 분석을 수행하였다[19]. 특히 연구대상자인 정상 성인 남성의 혈청 테스토스테론 농도와 PSA 농도가 각각 어느 정도인지와 상관관계가 어떻게 나타나는지에 관해 분석하였고 각 분석결과를 통합하였다.

5) 5단계: 자료 제시(Presentation)

Whittemore과 Knaf1 [19]의 통합적 고찰방법에서 마지막 단계는 위에서 분석한 통합적 고찰의 결론을 표로 제시한다. 이러한 표는 통합적 결론을 뒷받침할 일차적 자료 결과를 제시함으로써 새로운 현상에 대한 이해를 돕게 된다. 본 연구에서는 정상 남성의 혈청 테

Table 1. Descriptive Summary of Included Studies

References	Author (year) & country	Research design	Samples & age	Purpose	Research methods	Major findings
[21]	Merrall et al. (1995), United States	Longitudinal research design	11 healthy men ages 46-72 yr (mean 55 yr)	To study the circadian relationship between serum PSA and total testosterone	- Blood samples were collected every 3 hr for 24 hr during 6 weeks	- Correlation of PSA and testosterone at 7 or 10 AM were not significant ($r = .42, p = .20$) - Both PSA and testosterone show a circadian rhythm
[22]	Mifsud et al. (2001), Singapore	Cross-sectional research design	91 normal men (35.57 ± 0.58 yr) & 112 subfertile men (33.98 ± 0.50 yr)	To understand the androgen-related factors which may regulate concentration of PSA	- Measured the serum concentrations of total and free testosterone, SHBG, and total and free PSA	No relationship between testosterone (14.83 ± 0.57 nmol/l) and PSA (0.754 ± 0.01 ng/ml) was observed in normal men ($r = 0.098, p = .353$) The relationship between testosterone and PSA in subfertile men correlated significantly ($r = .293, p = .002$)
[23]	Sofikerim et al. (2007), Turkey	Cross-sectional research design	210 men aged 41-69 yr (mean 54.2 yr)	To determine a relationship between total serum testosterone, free testosterone, FSH, LH, and PSA levels	- Measured serum total and free testosterone, FSH, LH, and PSA levels at 8:30-10 AM	No significant correlation between PSA (1.2 ± 0.7 ng/mL) and testosterone (534 ± 169 ng/dL) ($r = .048, p > .05$) PSA was correlated to age ($r = .23, p = .019$), but there none between serum testosterone and age No significant correlation among LH, FSH, and PSA concentrations
[24]	Mustafa et al. (2011), Turkey	Prospective research design	119 healthy men (52.73 ± 7.53 yr) from A region & 196 men (50.32 ± 7.84 yr) from B regions	To evaluate the relationship between total testosterone and total PSA levels in healthy men from two regions	- Measured serum total testosterone and total PSA in the morning - Inclusion criteria: normal digital rectal examination, normal renal, and liver function test	- Serum testosterone (386.4 ± 154.6 ng/dL) level showed no significant correlation with total PSA (1.11 ± 0.78 ng/mL) level in Group A ($r = .03, p = .72$) - Serum testosterone (383.9 ± 170.6 ng/dL) level showed no significant correlation with total PSA (1.75 ± 1.06 ng/mL) in Group B ($r = -.04, p = .670$)
[25]	Mustafa et al. (2014), Turkey	Cross-sectional research design	179 healthy men (59.19 ± 12 yr) - Group I: 160 men, PSA < 2.5 ng/mL - Group II: 19 men, PSA 2.5-4 ng/mL	To evaluate the relationship between levels of total testosterone and total PSA in healthy men with PSA < 4ng/mL	- Measured serum total testosterone and total PSA - Inclusion criteria: normal renal and liver function test	- No correlation was detected between serum PSA (1.05 ± 0.56 ng/mL) and serum testosterone level (401.46 ± 157 ng/dL) in group I ($r = .072, p = .363$) - No correlation was detected between serum PSA (3.38 ± 0.42 ng/mL) and serum testosterone level (432.35 ± 171 ng/dL) in group II ($r = .031, p = .900$)
[26]	Peskoe et al. (2015), United States	Cross-sectional research design	378 men aged 40-85 yr (54.8 ± 0.6 yr) from National Health and Nutritional Examination Survey in 2001-2004	To identify the association between serum steroid hormones and PSA in a general population has not been described	- Measured serum total PSA, total testosterone, androstenediol, glucuronide, estradiol, and SHBG concentrations in the morning	- Men with higher testosterone had higher PSA even after taking into account other hormones and modifiable factors (p -trend = .002) - Estradiol and PSA were not associated - Men with higher SHBG had lower PSA
[27]	Mustafa et al. (2015), Middle East	Cross-sectional, Correlational research design	Group I: 119 men (52.73 ± 7.53 yr) from east of Turkey - Group II: 196 men (50.32 ± 7.84 yr) from west of Turkey - Group III: 388 men (51 ± 6 yr) from Palestine	To evaluate the difference between testosterone and total PSA serum levels between Arabic and Turkish people	- Measured serum total testosterone and total PSA	- No correlation was detected between total PSA (1.11 ± 0.78 ng/mL) and serum testosterone level (386.4 ± 154.6 ng/dL) in group I ($r = .032, p = .720$) - No correlation was detected between total PSA (1.75 ± 1.06 ng/mL) and serum testosterone level (383.9 ± 170.6 ng/dL) in group II ($r = -.04, p = .670$) - No correlation was detected between total PSA (1.1 ± 0.8 ng/mL) and serum testosterone level (380 ± 23 ng/dL) in group III ($r = .05, p = .340$)
[28]	Elzanaty et al. (2016), Sweden	Cross-sectional research design	119 healthy men aged 46-60 yr (mean 55 yr)	To evaluate the association between serum testosterone and PSA levels in middle-aged healthy men from the general population	- Measured serum total testosterone - BMI, waist-to-hip ratio, smoking, and alcohol were collected	- No significant correlation between serum testosterone and PSA levels was found ($r = .05, p = .600$) - When using a multivariate analysis model adjusted for the age, BMI, waist-to-hip ratio, smoking, and alcohol consumption, a positive significant association between testosterone and PSA levels was found ($p = .030$)
[29]	Shin et al. (2016), South Korea	Retrospective research design	1,221 men (mean 59.82 ± 12.71 yr)	To investigate the serum total testosterone and free testosterone levels in men with anemia	- Measured serum total and free testosterone, hemoglobin, hematocrit, PSA, HDL, LDL, and total cholesterol between 8:00 and 10:00 AM	- No significant correlation between serum PSA (3.23 ± 21.14 ng/mL) and total testosterone (4.54 ± 2.02 ng/mL) ($r = -.012$) - No significant correlation between serum PSA (3.23 ± 21.14 ng/mL) and free testosterone (10.63 ± 3.69 pg/mL) ($r = -.042$)
[2]	Wichendu et al. (2018), Nigeria	Retrospective research design	1,066 prostate disease-free men aged 38-86 yr (mean 58.40 ± 12.24 yr)	To investigate the relationship between endogenous testosterone and PSA in men without prostate diseases	- Measured serum total testosterone and total PSA between 8:00 and 10:00 AM	- Serum PSA (3.0 ± 2.24 µg/L) correlated positively with total testosterone (15.5 ± 0.53 nmol/L) ($r = .426, p < .001$) - The positive relationship between serum PSA with age ($r = .444, p = < .001$) - There was an inverse relationship between total testosterone with age ($r = .380, p = < .001$).
[30]	Shukla et al. (2020), India	Cross-sectional research design	255 men - Group A: 139 men with partial androgen deficiency (62.48 ± 3.38 yr) - Group B: 116 healthy men (59.73 ± 2.59 yr)	To assess association between serum PSA and serum testosterone in healthy men	- Measured serum total testosterone and total PSA	- No significant correlation between serum PSA (1.96 ± 0.76 ng/mL) and total testosterone (9.35 ± 1.33 nmol/L) in group A ($r = .08, p = .350$) - No significant correlation between serum PSA (1.85 ± 0.73 ng/mL) and total testosterone (15.30 ± 1.95 nmol/L) in group B ($r = -.06, p = .490$)

PSA = Prostate-specific antigen; SHBG = Sex hormone binding globulin, LH = Luteinizing hormone; FSH = Follicle stimulating hormone; HDL = High-density lipoprotein; LDL = Low-density lipoprotein

스토스테론과 PSA 농도를 조사한 국내·외 연구를 고찰하고 그 결과에 대한 논리적 근거와 이해를 증진시키기 위해 Table 1에 일차 문헌의 주요 내용을 제시하였다.

4. 윤리적 고려

본 연구는 이미 출판되어 공개된 연구논문들을 대상으로 하는 문헌고찰 연구이기 때문에 윤리위원회의 승인은 필요하지 않았다.

연구 결과

1. 연구의 일반적 특성

본 연구에서 최종적으로 선정된 논문은 11편이었다(Table 1). 논문들을 발표 연도별로 분류했을 때 1990-2000년도 1편[21], 2001-2010년도 2편[22,23], 2011-2020년 8편[2, 24-30]으로 나타났다. 연구 설계는 횡단적 조사 7편[22,23,25-28,30], 후향적 조사 2편[2,29], 전향적 조사 1편[24], 종단적 연구 1편[21]이었고 모두 서술적 상관관계 연구였다. 실제 자료 수집이 이루어진 국가는 터키 4편[23-25,27], 미국 2편[21,26], 스웨덴[28], 싱가포르[22], 한국[29], 나이지리아[2], 인도[30]가 각각 1편이었고, 2016년 Shin 등[29]의 논문 이외에는 국내에서 수행된 연구를 찾아볼 수 없었다. 대상자의 평균 나이는 10편에서 50대[2,21,23-30]로 나타났으며, 대상자 수는 100명 이하 2편[21,22], 100-200명 2편[25,28], 200-1,000명 5편[23,24,26,27,30], 1,000명 이상 2편[2,29]이었다.

선정된 연구에서 11편 모두 혈청 PSA와 테스토스테론 농도 측정을 위해 면역분석법(immunoassay)을 이용하였고 5편의 경우는 채혈시간이 오전 8-11시 사이나 아침으로 제시되었고[2,23,24,26,29] 나머지 5편은 채혈방법이 상세히 제시되지 않았으며[22,25,27,28,30] 1편은 3시간마다 채혈하여 일주기리듬을 확인하였다[21].

2. 정상 성인 남성에서 혈청 테스토스테론과 PSA 농도와의 관계

전립선 질환이 없는 정상 성인 남성을 대상으로 조사한 11편의 연구에서 9편의 혈청 테스토스테론은 평균 271.42-534 ng/dL 범위내이고 혈청 PSA 평균 농도는 0.75-3.38 ng/mL 범위(기준치 4.0 ng/mL 이하)에 있었다. 나머지 2편에서는 구체적인 평균 농도가 제시되지 않았다.

본 연구에서 선정된 11편 연구 중에서 혈청 테스토스테론과 PSA 농도와의 상관관계가 유의하지 않은 것으로 나타난 연구가 9편[21-25,27-30]이고 유의한 정적 상관관계로 나타난 연구가 2편[2,26]으로 제시되었다.

이 가운데에서 테스토스테론과 혈청 PSA 농도 간 관계가 유의하

게 나타난 2편을 살펴보면, Pesko 등[26]의 연구에서는 2001-2004년 미국의 국민건강영양평가조사 자료를 이용하여 378명 남성을 인종별로 테스토스테론 농도를 5분위로 나누어 분위별 자료로 *p*-trend를 확인하였는데 테스토스테론 농도가 높을수록 혈청 PSA도 증가됨을 나타내어 정적 상관관계를 보여주었다(*p*-trend = .002). 그러나 전체 대상자의 평균 테스토스테론 농도와 혈청 PSA 평균 농도가 제시되지 않아 다른 연구결과와 측정치 비교는 어렵다. 2018년에 Wichendu 등[2]이 발표한 연구에서는 1,066명이라는 대규모 성인 남성을 대상으로 평균 혈청 PSA 3.0±2.24 µg/L (µg/L와 ng/mL는 동일 단위)와 평균 총테스토스테론 농도 15.5±0.53 nmol/L (미국에서는 ng/L를 사용하지만 영국에서는 nmol/L 단위를 사용하며, 0.7 nmol/L는 20 ng/dL임)의 사이에 정적 상관관계가 유의하게 나타났다고 하였다(*r* = .426, *p* < .001).

그러나 나머지 9편 중 Mustafa 등은 터키인과 팔레스타인인을 대상으로 2011년[24], 2014년[25], 2015년[27]에 걸쳐서 혈청 테스토스테론과 PSA 간 상관관계를 계속 연구하였는데 3편 모두 유의하지 않은 것으로 나타났다.

논 의

본 연구는 2020년 1월까지 발행된 국내·외 논문 중 건강한 성인 남성을 대상으로 혈청 테스토스테론과 PSA 농도간의 상관관계 관련 연구 11편을 통합적 고찰방법으로 분석하여, 향후 증가하는 전립선암 환자 및 전립선질환의 진단 및 추후관리시 생물표지자로서 대상자의 건강상태를 사정할 때 신체적 변화를 이해하기 위한 기초자료를 제공하고자 시도되었다.

이론적으로 기존 알려진 지식에 따르면 테스토스테론이 전립선 조직에 대한 증식 효과를 가지고 있으므로 전립선 조직에서 PSA 합성과 분비를 촉진하게 되어 혈청 PSA와도 정적관계가 있을 것으로 생각할 수 있다[2]. 본 연구에서도 Pesko 등[26]과 Wichendu 등[2]의 연구결과에서 혈청 테스토스테론이 높을수록 혈청 PSA 농도도 높게 나타났다는 결과와도 일치한다. 그러나 정적 상관관계가 나타난 2개 연구에서 그 결과의 생리적 기전에 대한 설명이 거의 없었다. 또한 PSA를 합성하고 분비하는 전립선 조직은 테스토스테론 보다 DHT에 10배 이상 친화력이 있기 때문에 DHT가 전립선 성장과 발달에 더 큰 영향을 준다[29]. 따라서 전립선 조직에 대한 테스토스테론의 영향력이 DHT에 비해 상대적으로 약하기 때문에 이 결과에 의문을 제기할 수도 있는 부분이다.

반대로, 9편의 연구[21-25,27-30]에서 혈청 테스토스테론과 PSA 농도 간 관계가 유의하지 않다고 보고하였는데 각 논문에서 기전에

대한 설명은 테스토스테론 농도는 전립선 성장을 자극하는 데에 중요한 안드로겐 수용체(AR)와 관련해서 생각해볼 수 있다.

즉, 테스토스테론은 전립선 세포 내에서 5-알파환원효소에 의해 DHT로 전환되고 DHT는 AR에 결합하여 활성화된 후, AR은 핵내로 들어가 전사를 증가시켜 전립선을 증식시키고 PSA라는 단백질을 생성한다. 그런데 포화가설(saturation hypothesis)에 의하면, 전립선에 있는 AR의 수가 한정되어 있기 때문에 모든 AR에 테스토스테론이 전부 결합하여 포화가 된다면, 그 이상으로 테스토스테론 농도가 증가하더라도 전립선 증식과 혈청 PSA 농도에 크게 영향을 주지 않는다는 것이다[31].

테스토스테론과 PSA 관계가 유의하지 않게 나타난 연구 중, Mermall 등[21]의 연구는 24시간 동안 3시간마다 혈청 테스토스테론과 PSA농도를 측정하여 테스토스테론과 PSA 모두 일주기리듬(circadian rhythm)이 있음을 확인하였다. 즉, 혈청 테스토스테론은 7 AM에 가장 높고 7 PM에 가장 낮은 농도를 보이는데 비해, 혈청 PSA 농도는 4-6 PM에 가장 높고 4 AM에 가장 낮게 나타나며, 테스토스테론은 24시간 동안 높은 진폭을 보여주는 것에 비해 PSA는 낮은 진폭을 보여 준다. 따라서 혈청 테스토스테론과 PSA의 24시간 일주기리듬을 그려본다면 상관관계를 찾아내기 어렵다는 것을 알 수 있다. 일반적으로 혈청 테스토스테론 검사를 위한 혈액채취는 테스토스테론의 일중 변동을 고려하여 오전 7-11시에 하는 것이 표준이며, 실제로 본 연구에서 선정된 11편 중 5편이 8-11 AM에 채혈을 하였다고 제시한 바 있다[2,23,24,26,29]. 그러므로 본 연구에서 9편의 연구에서 상관관계가 유의하지 않게 나타난 이유 중 하나는 서로 다른 일주기리듬을 가지고 있기 때문이고 특히 채혈시간인 8-11 AM 구간의 일주기리듬은 진폭 등의 차이로 인해 상관성을 찾기 어렵기 때문이라 생각한다.

하지만 노화로 인해 혈청 테스토스테론의 일주기리듬에서 진폭이 낮아진다는 연구결과를 토대로[32] 일중 변동량 차이가 크지 않기 때문에 노인에서는 테스토스테론 측정을 꼭 8-11 AM에 해야 할 필요가 없다는 의견도 제시되고 있지만 측정시간에 관해서는 더 많은 논의가 필요한 부분이다.

테스토스테론의 70%는 높은 친화력을 가진 성호르몬결합글로불린(sex hormone binding globulin, SHBG)과 결합하고[22], 20-30%는 알부민과 약하게 결합하며 1-3%만 자유 테스토스테론(free testosterone)으로 존재하는데[29], 이 자유 테스토스테론이 세포막을 자유롭게 확산하여 세포질의 AR에 결합하여 수용체의 핵내 전사를 일으키게 한다. 본 연구에서는 11편 중 3편[22,23,29]만이 자유 테스토스테론 농도를 측정하였는데, 자유 테스토스테론이 생활성도(bioactive)가 높기 때문에 혈청 테스토스테론의 기준 척도가 될 수

있고, 성선기능저하증 진단에 총 테스토스테론(total testosterone) 농도보다 자유 테스토스테론 농도가 더 정확한 근거가 된다는 주장도 있다[33]. 하지만 테스토스테론이 낮은 사람이나 정상인 사람이나 모두에게 자유 테스토스테론과 총 테스토스테론 농도는 매우 강한 상관관계($p < .0001$)에 있으므로 임상검사에서 총 테스토스테론 검사 하나로 충분하다고 제시한 바 있다[22].

테스토스테론 농도는 인종에 따라 다르며 특히 백인보다 흑인에서 높게 나타나고, 흑인에서의 전립선암 발생률이 높다는 것은 알려진 사실이다[24]. 본 연구에서 선정된 11편의 연구는 백인, 흑인, 히스패닉이 섞인 대상자들로 미국에서 수행된 2편과 북유럽인종(Nordic race) 대상 1편을 제외한 나머지 8편은 모두 아시아인을 대상으로 이루어졌다. 아시아인과 서양인을 비교한 연구에 의하면 한국인이 서양인들에 비해 전립선의 크기가 작으며, PSA 농도도 낮으므로 PSA의 기준치를 낮추어야 한다는 주장을 하기도 했다[34]. 그렇지만 본 연구에 선정된 연구들에서 대상자 인종에 따라 분석한 내용이 없기 때문에 인종과 관련된 영향 요인은 본 연구에서도 다루지 못하였다. 향후 다국적 연구를 통해 인종간 특성을 고려한 호르몬 농도의 차이를 해석할 필요가 있다고 본다.

한편, PSA는 전립선관 내피세포에서 분비되며 전립선관의 내피기저막이 PSA가 전신 혈액순환으로 들어가는 것을 방지하는 방어막 역할을 하기 때문에 PSA가 건강한 전립선을 가진 남성의 혈청에는 극소량으로 존재하며 실제로 일반 성인에서 PSA 수치 상승이 나타나는 경우는 드물다. 미국의 전립선암 선별 연구에 따르면 90% 이상의 중장년 남성은 4 ng/mL 미만의 PSA 수치를 나타내었으며[4], 본 연구에서 선정된 연구의 대상자들도 전립선 질환이 없는 성인 남성으로 국한했기 때문에 혈청 PSA 평균 농도는 0.75-3.38 ng/mL 범위 내에 있었고, 전립선 문제가 없는 정상 성인 남성만을 대상으로 조사하겠다는 본 연구 목적에 적합한 대상자들이었음을 확인하였다.

PSA 검사가 특이성과 민감성에서 떨어진다는 지적을 받아왔기 때문에 임상에서는 이를 보완하기 위한 다른 지표들을 개발하려고 노력하였다. 총 PSA (total PSA, tPSA)는 다른 단백질과 결합한 복합 PSA (complexed PSA, cPSA)와 단백질과 결합하지 않은 자유 PSA (free PSA, fPSA)로 구분할 수 있으며, 1990년대 후반부터 fPSA를 검사 지표로 이용하였으나 본 연구에 선정된 11개 연구에서 fPSA를 측정하는 연구는 2001년에 발표된 Mifsud 등[22]의 연구 1편뿐이었다. 특히 fPSA는 전립선암세포의 영향을 적게 받아 전립선암인 경우에도 낮은 농도를 유지하기 때문에 tPSA 중 fPSA의 비율(free-to-total PSA ratio)이 전립선암 검사에 도움이 된다[35]. 특히 전립선암 환자에서 tPSA가 높게 나와서 바로 조직생검을 한 환자의 75%가 암이 아

닌 것으로 나타났다는 보고에서 제안한 것처럼[36], tPSA가 높은 경우 추가로 fPSA를 측정하여 확인하는 보조 검사로 사용함으로써 조직생검을 불필요하게 시행하는 건수를 낮출 수 있다.

PSA 대사와 관련하여 tPSA, fPSA, cPSA는 간에서 배설되는 특징을 가지고 있기 때문에[37] 간 질환이 있을 경우 PSA 농도에 영향을 줄 것으로 예상할 수 있으나, 간질환 환자와 정상인 사이에 혈청 PSA 농도가 차이가 없고[38], 오히려 간경화 환자의 PSA 농도가 정상인보다 낮다고 하는 연구결과[39]도 있어 이 부분도 아직 논란이 있다.

PSA 농도에 영향을 줄 수 있는 요소가 신체체질량지수(body mass index, BMI)인데, BMI가 높을수록 PSA 농도가 낮게 나타나기 때문에 BMI가 높은 전립선암 환자의 진단검사시에는 PSA의 민감도가 떨어지므로 PSA만을 검사지표로 이용하는 것은 위험하다고 제시한 바 있다[40]. 본 연구에서 BMI를 측정한 논문은 11편 연구 중 하나도 없었다. 비록 본 연구가 전립선 질환이 없는 정상 성인 남성을 대상으로 했으나 그 중에 BMI가 높은 대상도 포함되어 있으리라 생각할 수 있기 때문에 본 연구 결과에서 BMI의 영향은 알기 어려웠다.

그러나 본 선정연구 중 Mustafa 등[24]의 연구에서 터키 내 멀리 떨어진 두 지역의 성인 남성을 대상으로 조사하였는데, 한 지역은 사회경제적 수준이 낮고 고지방 식이를 주로 하는 덩고 습한 지역이며 다른 지역은 사회경제적 수준이 높고 저지방식이를 하는 서늘하고 건조한 지역이었다. 연구 결과에서 두 지역 모두에서 혈청 테스토스테론과 PSA 간 유의한 상관관계가 없다고 나타났으며, 이러한 결과로 식이와 지리적 특성이 영향을 주지 않았다고 제시하였다고 볼 수 있다. 하지만 실제 연구에서 식이에 대한 직접적인 조사가 없었기 때문에 확대 해석하기는 어려울 것으로 생각한다.

본 연구의 목적인 정상 성인 남성을 대상으로 이루어진 연구에서 혈청 테스토스테론 농도와 혈청 PSA 농도를 파악하고 상관관계가 있는지를 분석한 결과를 정리해보면, 선정된 11개 연구 중 유의한 상관관계가 있다고 나타난 2개의 연구 중 Peskoe 등[26]의 연구는 직접 대상자들에게 채혈을 해서 분석한 결과가 아니고, 대상자들의 혈청 테스토스테론과 PSA 농도의 평균이 제시되지 않았고, Wichendu 등[2]의 연구에서 대상자들의 혈청 PSA는 평균 3.0 µg/L로 정상 성인 남성의 수치로는 매우 높은 편이어서 다른 연구의 대상자들과 단순 비교는 어렵다고 본다. 또한 테스토스테론 농도가 저하된 수준에서 PSA는 테스토스테론 농도에 따라 예민하게 반응하지만, 증가된 테스토스테론 농도에서는 PSA가 변화되지 않는다는 연구[41]와 상반된 결과이기 때문에 추후 연구가 필요하다.

그에 비해 혈청 테스토스테론과 PSA 농도 간 상관관계가 유의하지 않은 것으로 나타난 9개의 연구에서는 테스토스테론과 PSA의

일주기리듬의 진폭과 기울기가 다르기 때문에 유의한 상관관계가 나타나지 않은 Mermall 등[21]의 연구를 토대로 생각해 보면 유의하지 않게 나타난 이유를 일부 유추할 수 있으나, 실제 중요한 사실은 PSA가 전립선 세포 내의 AR을 통해 생성되지만 안드로겐이 PSA 생성에 어떻게 관여하는지 그 기전에 대해서는 잘 알려지지 않았다는 것이다[2]. 다만 테스토스테론이 낮은 농도일 때에만 PSA 분비를 강하게 자극시킨다는 것뿐이며 따라서 앞서 언급한 포화가설이 지지되고 있다[22]. 그러므로 향후 이 포화가설과 관련된 세부적인 기전에 관해 세포 수준에서 시험관내(*in vitro*) 연구가 수행되기를 제안한다.

이상과 같이 본 연구에서 고찰할 내용을 통합하면, 정상 성인 남성을 대상으로 이루어진 연구들에서 혈청 테스토스테론과 PSA 농도 사이에는 상관관계가 유의하지 않았다. 그러나 정상 상태에서 테스토스테론과 PSA 농도에 영향을 주는 인종, BMI, 간 질환 등의 영향인자를 고려한 논문이 포함되어 선정되어야 하는데, 그러한 변수들을 통제하거나 통계적으로 집단분석을 한 연구들이 없었다. 따라서 본 연구가 통합적 고찰연구이므로 테스토스테론과 PSA의 상관관계를 명확하게 설명할 수 있는 실증적 자료가 부족하다는 제한점을 가진다. 그럼에도 불구하고 간호학에서 전립선 질환 환자에 관한 관심이 많지 않은 상황에서 본 연구는 향후 전립선 질환자를 대상으로 간호를 할 때 테스토스테론과 PSA 검사치에 대한 이해를 높일 수 있는 기초자료를 제공했다는 점에서 간호학적 의의가 있을 것이다.

본 연구의 제한점은 첫째, 선정된 논문들이 대부분 외국 논문이기 때문에 조사한 대상자의 인종이 다양한데 테스토스테론 농도가 다양한 인종에 따른 차이가 있다는 점을 고려하지 못하였다. 따라서 본 연구 결과에서 혈청 테스토스테론과 PSA의 관계가 유의하지 않게 나타난 연구논문들을 해석할 때 신중을 기해야 한다. 둘째, 혈청 PSA에 영향을 줄 수 있는 BMI 관련 자료가 없었기 때문에 대상자 중 높은 BMI를 가진 대상자가 있을 경우를 배제할 수 없기 때문에 연구결과의 일반화에 제약이 있다. 셋째, 혈청 테스토스테론과 PSA 농도와 관련성이 있는 다른 생화학적 지표인 SHBG, DHT, LH 등과의 복합적인 영향을 고려하지 못하였기 때문에, 향후 정상인을 대상으로 여러 관련 생화학적 지표들을 확대하여 조사하는 대규모 전향적인 연구가 이루어져야 할 필요가 있다고 생각한다.

결론

본 연구에서는 정상 성인 남성을 대상으로 혈청 테스토스테론과 PSA 농도를 측정하여 상관관계가 있는지에 대해 통합적 문헌고찰 방법을 이용해 다양한 일차 자료들을 총체적으로 분석함으로써 의

미있는 결과를 얻었다. 본 연구결과, 선정된 11편의 연구논문 중 9편 연구결과를 통해 정상인의 경우에는 혈청 테스토스테론과 PSA가 유의한 상관관계가 나타나지 않는 것을 확인하였다. 특히, 혈청 테스토스테론과 PSA가 각각 다른 진폭과 기울기를 가진 24시간 일주기리듬으로 분비되는 영향이 클 것으로 유추하지만, 그 외 인종, BMI 등의 다양한 요인도 영향을 주었을 것으로 생각할 수 있다.

결론적으로, 정상적인 건강상태 성인 남성의 혈청 테스토스테론과 PSA의 상관관계는 유의하지 않으나, PSA는 proPSA 등 새로운 생물학적 지표들이 발견되었으므로 향후 새로운 생화학 지표를 이용하여 인종을 고려한 다국적인 추가적인 연구를 시행해볼 것을 제안한다.

REFERENCES

- National Cancer Information Center. Annual report on the prevalences of cancer [Internet]. Goyang: National Cancer Center; 2020 [cited 2020 Feb 22]. Available from <https://www.cancer.go.kr/lay1/S1T639C641/contents.do>
- Wichendu PN, Odum EP, Amdi C, Aleme BM. Endogenous testosterone to prostate-specific antigen relationship in men without prostatic disease: a 10-year retrospective study. *International Surgery Journal*. 2018;5(4):1186-1191. <https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20181099>
- Gurbuz C, Canat L, Atis G, Guner B, Caskurlu T. The role of serum testosterone to prostate-specific antigen ratio as a predictor of prostate cancer risk. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2012;28:649-653. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2012.02.003>
- Morgentaler A, Rhoden EL. Prevalence of prostate cancer among hypogonadal men with prostate-specific antigen levels of 4.0 ng/mL or less. *Urology*. 2006; 68(6):1263-1267. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.08.1058>
- Koo JM, Shim BS. Significance of serum testosterone for prostate-specific antigen (PSA) elevation and prediction of prostate cancer in patients with PSA above 10 ng/ml. *Korean Journal of Urology*. 2010;51:831-835. <https://doi.org/10.4111/kju.2010.51.12.831>
- Boyle P, Koechlin A, Bota M, d'Onofrio A, Zaridze DG, Perrin P, et al. Endogenous and exogenous testosterone and the risk of prostate cancer and increased prostate-specific antigen (PSA) level: a meta-analysis. *BJU International*. 2016; 118:731-741. <https://doi.org/10.1111/bju.13417>
- Walsh TJ, Shores MM, Krakauer CA, Forsberg CW, Fox AE, Moore KP, et al. Testosterone treatment and the risk of aggressive prostate cancer in men with low testosterone levels. *Plos One* 2018;13(6):e0199194. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199194>
- Morote J, Ramirez C, Gomez E, Planas J, Raventos CX, de Torres IM, et al. The relationship between total and free serum testosterone and the risk of prostate cancer and tumour aggressiveness. *BJU International*. 2009;104:486-9. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08378.x>
- Schatz G, Madersbacher S, Thurridl T, Waldmuller J, Kramer G, Haitel A. et al. High-grade prostate cancer is associated with low serum testosterone levels. *Prostate*. 2001;47:52-58. <https://doi.org/10.1002/pros.1046>
- Albisinni S, De Nunzio C, Tubaro A, Barry WT, Banez LL, Freedland SJ. Greater percent-free testosterone is associated with high-grade prostate cancer in men undergoing prostate biopsy. *Urology*. 2012;80(1):162-167. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.01.068>
- Rastrelli G, Corona G, Vignozzi L, Maseroli E, Silveri A, Monami M et al. Serum PSA as a predictor of testosterone deficiency. *Journal of Sex Medicine*. 2013;10:2518-2528. <https://doi.org/10.1111/jsm.12266>
- Albuquerque GAML, Guglielmetti GB, Barbosa JABA, Pontes Jr. J, Fazoli AJC, Cordeiro MD et al. Low serum testosterone is a predictor of high-grade disease in patient with prostate cancer. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2017;63(8):704-710. <https://doi.org/10.1590/1706-9282.63.08.704>
- Arunprasad K, Chandramohan. Association between low serum testosterone and prostate cancer behaviour. *International Journal of Contemporary Medical Research*. 2018;5(8):H1-H4. <https://doi.org/10.21276/ijcmr.2018.5.8.3>
- Favilla V, Cimino S, Castelli T, Madonia M, Barbagallo I, Morgia G. Relationship between lower urinary tract symptoms and serum levels of sex hormones in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU International*. 2010;106:1700-1703. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09459.x>
- McLaren D, Siemens DR, Izard J, Black A, Morales A. Clinical practice experience with testosterone treatment in men with testosterone deficiency syndrome. *BJU International*. 2008;102(9):1142-1146. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.07811.x>
- Haider A, Zitzmann M, Doros G, Isbam H, Hammerer P, Yassin A. Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median follow up of 3 registries. *Journal of Urology*. 2016;193(1):80-86. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.06.071>
- Cooper CS, MacIndoe JH, Perry PJ, Yates WR, Williams RD. The effect of exogenous testosterone on total and free prostate specific antigen levels in healthy young men. *Journal of Urology*. 1996;156:438-441. <https://doi.org/10.1097/00005392-199608000-00028>
- Gerstenbluth RE, Maniam PN, Corty EW, Seftel AD. Prostate-specific antigen changes in hypogonadal men treated with testosterone replacement. *Journal of Andrology*. 2002;23(6):922-926. <https://doi.org/10.1002/j.1939-4640.2002.tb02351.x>
- Whittemore R, Knafel K. The integrative review: updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*. 2005;52(5):546-553. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>
- Armola RR, Bourgault AM, Halm MA, Board RM, Bucher L, Harrington L et al. Upgrading the American Association of Critical-Care Nurses' evidence-leveling hierarchy. *American Journal of Critical Care*. 2009;18(5):405-409. <https://doi.org/10.4037/ajcc2009170>
- Mermall H, Sothern RB, Kanabrocki EL, Quadri SF, Bremner FW, Nemchausky BA, et al. Temporal (circadian) and functional relationship between prostate-specific antigen and testosterone in healthy men. *Urology*. 1995;46(1):45-53. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(99\)80157-5](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(99)80157-5)
- Mifsud A, Choon AT, Fang D, Yong EL. Prostate-specific antigen, testosterone, sex-hormone binding globulin and androgen receptor CAG repeat polymorphisms in subfertile and normal men. *Molecular Human Reproduction*. 2001;7(11):1007-1013. <https://doi.org/10.1093/molehr/7.11.1007>
- Sofikerim M, Oruc Ö, Eskicorapci S, Guliyev F, Özen H. Correlation of serum androgen and pituitary hormone levels with serum PSA less than 2.5ng/ml. *The Scientific World Journal*. 2007;7:1128-1133. <https://doi.org/10.1100/tsw.2007.177>
- Mustafa M, Çelik M, Horsanalı O, Horuz R, Küçükcan A. Relationship be-

- tween serum PSA and testosterone levels in two different geographic regions of Turkey. *Turkish Journal of Urology*. 2011; 37: 9-13. <https://doi.org/10.5152/tud.2011.002>
25. Mustafa M, Horuz R, Çelik M, Kucukcan A. Is there an association between serum prostate-specific antigen values and serum testosterone levels in healthy men? *Korean Journal of Urology*. 2014;55:465-468. <https://doi.org/10.4111/kju.2014.55.7.465>
 26. Peskoe SB, Joshu CE, Rohrmann S, McGlynn KA, Nyante SJ, Bradwin G, et al. Circulating total testosterone and PSA concentrations in a nationally representative sample of men without a diagnosis of prostatic cancer. *Prostate*. 2015; 75(11):1167-1176. <https://doi.org/10.1002/pros.22998>
 27. Mustafa M, Nurigorgel S, Horsanali O, Abu Khadija HA, Marashde OM. PSA and testosterone serum levels in the Middle east: Is there a difference? *Journal of Urology and Research*. 2015;2(2):1028-1031.
 28. Elzanaty S, Rezaneshad B, Dohle G. Association between serum testosterone and PSA levels in middle-aged healthy men from the general population. *Current Urology*. 2016;10:40-44. <https://doi.org/10.1159/000447149>
 29. Shin YS, You JH, Cha JS, Park JK. The relationship between serum total testosterone and free testosterone levels with serum hemoglobin and hematocrit levels: a study in 1221 men. *Aging Male*. 2016;19(4):209-214. <https://doi.org/10.1080/13685538.2016.1229764>
 30. Shukla A, Sharda B, Sharma S, Bhardwaj S, Kailash U, Kalani R, et al. Association between serum testosterone and serum PSA among men with and without partial androgen deficiency. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2020;35(1):127-131. <https://doi.org/10.1007/s12291-018-0785-3>
 31. Morgentaler A, Traish AM. Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen-dependent growth. *European Urology*. 2009;55(2):310-321. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.09.024>
 32. Plymate SR, Tenover JS, Bremner WJ. Circadian variation in testosterone, sex hormone-binding globulin, and calculated non-sex hormone-binding globulin bound testosterone in healthy young men and elderly men. *Journal of Andrology*. 1989;10(5):366-371. <https://doi.org/10.1002/j.1939-4640.1989.tb00120.x>
 33. Shea JL, Wong PY, Chen Y. Free testosterone: clinical utility and important analytical aspects of measurement. *Advances in Clinical Chemistry*. 2014;63:59-84. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-800094-6.00002-9>
 34. Choi YD, Kang DR, Nam CM, Kim YS, Cho SY, Kim SJ, et al. Age-specific prostate-specific antigen reference ranges in Korean men. *Urology*. 2007;70(6): 1113-1116. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.07.063>
 35. Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC, Subong EN, Gasior GH, Chan DW. Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume, and age. *Urology*. 1996;48:55-61. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(96\)00611-5](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(96)00611-5)
 36. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *Journal of Urology*. 1994;151(6):1571-1574. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)35304-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)35304-1)
 37. Kiliç S, Yalcinkaya S, Guntekin E, Kukul E, Deger N, Sevuk M. Determination of the site of metabolism of total, free, and complexed prostate-specific antigen. *Urology*. 1998;52(3):470-473. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(98\)00208-8](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(98)00208-8)
 38. Vicentini FC, Botelho LA, Hisano M, Ebaid GX, Lucon M, Lucon AM, et al. Are total prostate-specific antigen serum levels in cirrhotic men different from those in normal men? *Urology*. 2009;73(5):1032-1035. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.01.015>
 39. Akdogan M, Hassoun BS, Guraker A, El-Sahwi K, Jazzar A, Wright H, et al. Prostate-specific antigen levels among cirrhotic patients. *International Journal of Biological Markers*. 2002;17:161-164. <https://doi.org/10.1177/172460080201700303>
 40. Zhang J, Ma M, Nan X, Sheng B. Obesity inversely correlates with prostate-specific antigen levels in a population with normal screening results of prostate cancer in northwestern China. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2016;49(8):e5272. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20165272>
 41. Khera M, Crawford D, Morales A, Salonia A, Morgentaler A. A new era of testosterone and prostate cancer: from physiology to clinical implication. *European Urology*. 2014;65(1):115-123. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.08.015>