

노화에 따른 포도당 대사의 변화

홍은경

한림대학교 의과대학 한림대학교동탄성심병원 내과학교실

Changes in Glucose Metabolism with Aging

Eun-Gyoung Hong

Department of Internal Medicine, Hallym University Dongtan Sacred Heart Hospital, Hallym University School of Medicine, Hwaseong, Korea

Abstract

The increasing risk of glucose intolerance and diabetes associated with aging is well established. However, it is difficult to determine whether changes in glucose metabolism result from biological aging itself or due to various environmental factors that occur during the aging process. Many epidemiologic studies have shown that plasma glucose levels after oral glucose tolerance test rise consecutively for every decade of age, but many of these studies also demonstrated the effects of environmental factors including obesity and exercise. In some studies, the development of insulin resistance and insulin secretion defects due to biological aging itself have also been identified as major etiologic factors of glucose intolerance. However, the rate of diabetes development due to these factors is expected to be very slow and largely preventable by addressing environmental risk factors.

Keywords: Aging, Carbohydrate metabolism, Incretins, Insulin resistance, Insulin secretion

서론

당뇨병은 노화와 관련된 대표적 질환 중 하나이다. Diabetes Fact Sheet 2018 자료에서도 국내 당뇨병 환자의

유병률이 약간의 성별 차이를 보이긴 하지만 전체적으로 고령화에 따라 증가하는 것을 확인할 수 있고, 특히 65세 노인 인구에서는 약 30%의 높은 유병률을 보였다[1]. 그러나 노인 인구에서 당뇨병 유병률이 더 높은 원인을 단순히 고령

Corresponding author: Eun-Gyoung Hong

Department of Internal Medicine, Hallym University Dongtan Sacred Heart Hospital, Hallym University School of Medicine, 7 Keunjaebong-gil, Hwaseong 18450, Korea, E-mail: hegletter@hallym.or.kr

Received: Oct. 25, 2019; Accepted: Nov. 8, 2019

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://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.

Copyright © 2019 Korean Diabetes Association

화 자체로만 설명할 수는 없다. 당뇨병의 공통적 위험요인인 유전적 소인, 인슐린 분비장애 및 저항성 증가를 포함한 당뇨병의 병인적 결함, 그리고 오랜 세월을 살아오며 접하게 되는 보다 다양하고 많은 환경적 요인들이 추가됨으로써 노인에서는 당뇨병의 자연경과와 진행속도뿐 아니라 합병증 발생 또한 더욱 다양한 형태로 나타난다[2].

따라서 노화와 관련된 포도당 대사의 변화를 설명함에 있어 노인 당뇨병 발생과 관련된 다양한 병인과 여러 환경적 요인들을 배제하고 설명하기 어려움이 있으나 본 종설에서는 ‘생물학적 노화에 의한 포도당 대사의 변화’에 최대한 집중해서 고찰하고자 한다.

노화에 따른 포도당 대사의 변화

간은 포도당 대사를 조절하는 주요 장기로 장으로부터 더 이상의 영양소가 섭취되지 않는 식후 상태(postabsorptive)에서 혈액 속 포도당의 90~95%를 제공하며 뇌는 이 중 ~50% 정도를 이용하고 골격근은 약 ~15% 정도를 사용한다. 일반적으로 건강한 사람은 식후 급격히 혈당이 상승하는 상황에서 골격근이 인슐린에 민감하게 반응하여 순환 혈장 포도당의 약 85%까지를 섭취하게 되는데 이러한 반응은 베타세포의 인슐린 분비와 적절한 조화를 이루며 정상혈당을 유지할 수 있도록 도와준다[3]. 그러나 나이가 들어감에 따라 과거 건강했던 사람들 중 일부는 혈중 포도당 농도 조절 능력을 점차 상실하게 되는데, 대부분의 역학 연구 자료에서는 주로 공복 혈당에 비해 식후 혈당 반응이 보다 크게 증가하는 것으로 확인되었다[4]. 또한 관련 자료에서 공복 혈당과 경구당부하 후 2시간 혈당은 50세 이후부터 매 10년마다 각각 0.06 mmol/L, 0.5 mmol/L씩 증가하는 패턴을 보였다. 그러나 이 자료는 포도당 대사에 영향을 미치는 많은 요인들 중 생물학적 노화뿐 아니라 식이습관 변화, 활동량 및 체지방량 감소, 내장 지방량의 증가 그리고 상대적인 인슐린 분비 감소와 인슐린 감수성 저하 등 노화와 관련된 다양한 요인들이 종합적으로 반영되어 나타난 결과로 해석된다[5].

과거 Baltimore Longitudinal Study on Aging (BLSA) 연구에서는 노화와 관련된 포도당 대사 변화를 좀더 명확히 확인하기 위해 770명 이상의 건강한 남녀를 대상으로 경구당부하검사 후 연령별 특성을 분석하였다. 이 연구에서 흥미로운 점은 17~39세에 해당하는 젊은 연령층에 비해 40~59세의 중년층에서 포도당내성이 감소하는 원인은 체지방과 체력의 변화에 따른 이차적 영향이라는 점이다. 그러나 60~92세에 해당하는 노인 인구에서는 고령화에 따른 포도당내성 변화는 유의하게 나타났으나 활동량과 체성분 변화로 설명되지 않는 결과를 보여주었다[6,7]. 이후 BLSA 연구는 2,700명 이상의 대규모 비당노인 자료를 수집 후 추가 분석이 진행되었다. 그 결과 고령화에 따라 매 10년 주기로 경구당부하검사에 대한 혈장 포도당 농도는 70대까지 점차 상승하였고 남녀 혈당 패턴은 유사하였으나 전체적으로 남성에서 혈당이 보다 높은 결과를 보였다. 그러나 이 자료 또한 체질량지수를 교정한 뒤에 그 차이는 현저히 감소하였으나 여전히 연령증가에 따른 유의한 차이를 확인할 수 있었다[3] (Fig. 1).

이상과 같이 역학자료들을 바탕으로 한 연구 결과들을 종합해 보았을 때 고령화에 따라 포도당 대사장애가 점진적으로 진행되는 것은 분명하지만 노화의 속도를 보다 가속화시키는 비만, 활동량 감소, 식습관 변화 등의 대표적인 환경적 요인 또한 노화와 관련된 포도당 대사의 이상을 초래함에 있어 중요한 원인이 된다는 결론을 내릴 수 있다. 그러나 노화 과정에 동반되는 다양한 환경적 위험 요인을 배제하더라도 생물학적 노화에 의해 내당능장애는 점차 진행되며 이는 당뇨병 발생의 대표적 병인인 인슐린 저항성과 인슐린 분비장애가 함께 관여한다. 특히 동양인에 있어 당뇨병 발생의 보다 주요한 병인이 되고 있는 포도당-유발 인슐린 분비(glucose-induced insulin release) 장애의 발생은 노화에 따른 췌도의 직접적 손상(아밀로이드 축적과 아밀린 분비 이상)과 베타세포 증식능 저하의 결과로 알려져 있다. 또한 노화에 따른 인슐린 분비의 감소 정도는 포도당을 정맥으로 투여할 때 보다 경구 투여 시 더욱 뚜렷하게 나타나는데, 이것은 인크레틴(incrutin) 호르몬에 대한 베타세포 반응의 부

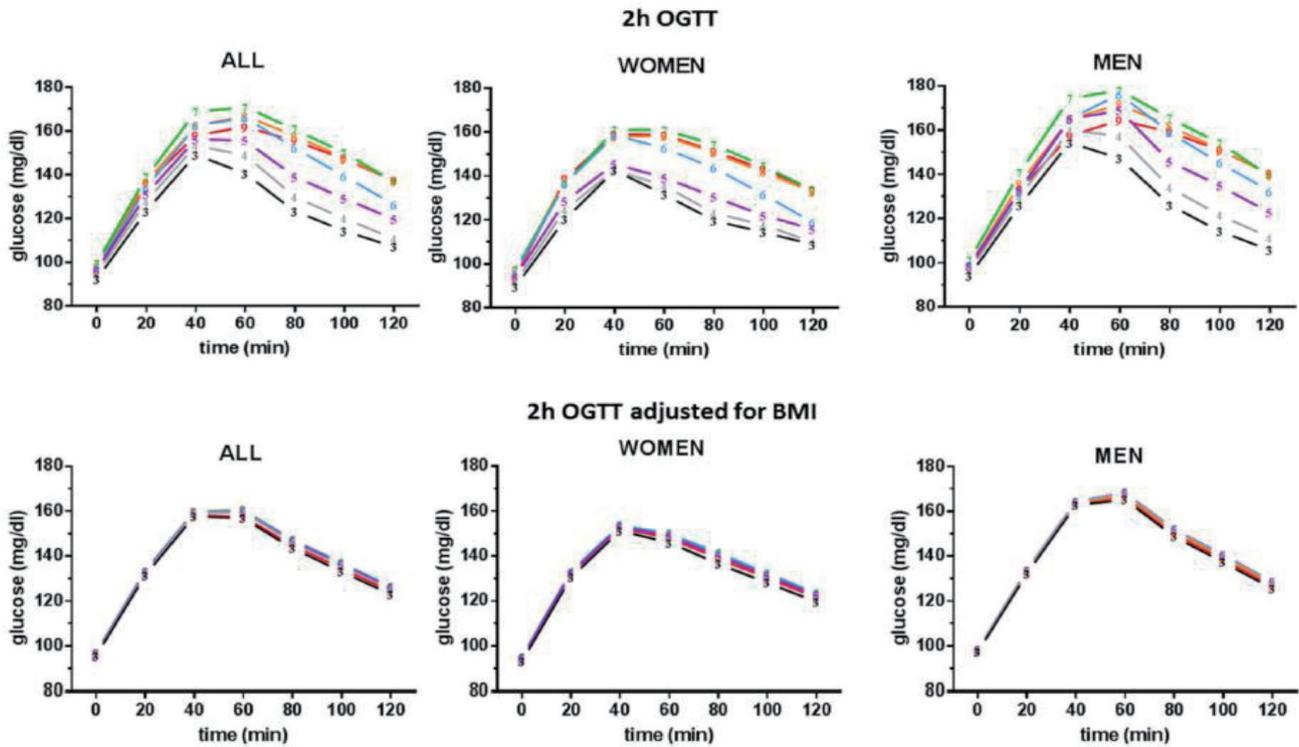


Fig. 1. Oral glucose tolerance test (OGTT). Top, OGTT results in 2,777 nondiabetic participants from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Each line corresponds to one decade (3~9). Bottom, OGTT results adjusted for body mass index (BMI).

분적인 감소 때문으로 설명할 수 있다. 그 외에도 노화가 진행됨에 따라 인슐린의 박동성 분비에도 미세한 변화가 발생하며 포도당 매개-인슐린 분비의 전반적인 변화가 노화에 따른 탄수화물 대사의 변화에서 중요한 병인으로 작용한다[8]. 그러나 노화에 따른 포도당 대사 이상의 가장 중요한 병인은 인슐린-매개 포도당 이용(insulin-induced glucose disposal)이 감소되는 인슐린 저항성의 발생이며 좀 더 복잡한 과정으로 설명된다.

인슐린 저항성 변화

인슐린-매개 포도당 이용률이 감소한 상태를 인슐린 저항성이라 하며 주로 근육과 간, 그리고 지방조직에서 발생한다. 노화와 관련된 간의 인슐린 저항성 지표인 포도당 생성에 대한 연구는 European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) 연구가 있다[9]. 노화에 따른 변화를

역학적인 연구로 접근하기에는 비만, 식습관, 활동량 등의 다양한 개별변수가 많아 이 연구에서는 344명의 다양한 연령층의 비당노인을 대상으로 고인슐린혈증-정상혈당 클램프 방법을 활용하여 간의 포도당 생성을 평가하였다. 이 연구에서 간의 기저 포도당 생산 정도는 개인별 편차가 컸고 체지방량, 체지방 비율, 나이, 성별에 따른 차이를 보였지만 최종적으로 체지방량을 보정한 후 모두 정상 수치를 보였다. 또한 간의 포도당 생성을 억제시키는 인슐린 농도를 연령별로 비교한 결과 젊은 층에 비해 노인에서 상대적으로 높은 수치를 보임으로써 인슐린 저항성의 가능성을 보여주었다. 그러나 여러 자료들을 종합하여 판단하면 간의 포도당 생성은 노화 그 자체보다는 체성분의 차이에 따라 영향을 받는 것으로 결론지을 수 있다.

과거 DeFronzo [10]는 자신의 연구에서 인슐린 저항성 발생에서 가장 큰 비율을 차지하는 인체 기관이 근육조직이라 소개하였다. 일반적으로 말초조직에서의 포도당 섭취

는 인슐린을 매개로 근육과 지방조직에서 이루어지는 과정과 뇌와 내장기관에서 주로 나타나는 비인슐린-매개 포도당 섭취로 분류할 수 있다. 포도당 섭취의 이 두가지 방법은 각각 공복과 식후에 그 기여도가 달라지는데 공복 시에는 비인슐린-매개 경로를 통해 인체의 주요 장기인 뇌조직에서 약 ~50%, 내장지방 ~20%, 그리고 근육을 포함한 기타 장기들에서 나머지 포도당을 활용하게 된다. 반면 식후 상태에서는 인슐린-매개 포도당 섭취가 주요 부분을 차지함으로써 대부분의 포도당 섭취가 근육조직에서 이루어진다. 고령화가 근육조직의 포도당 섭취에 미치는 영향을 조사한 대부분의 연구 결과들은 고인슐린혈증 동안 인슐린 민감도가 감소하는 것으로 나타났다. EGIR 연구에서도 초기 결과에서 클램프 실험 동안 근육의 인슐린-매개 포도당 섭취가 유의하게 감소하였으나 체질량지수를 교정한 뒤 그 차이가 소실됨으로써 근육의 인슐린 저항성 발생은 고령화 자체에 의한 변화로 설명하기에는 아직 논쟁의 여지가 있다. 그 외에도 활동량 저하로 인한 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)의 감소[11], 근육의 인슐린-매개 포도당 섭취에서 중요한 역할을 하는 glucose transporter type 4 (GLUT-4)의 감소[12], 그리고 노화에 따른 insulin-like growth factor-1의 감소[13]와 인슐린-매개 혈관확장의 변화[14] 등이 노인에서 인슐린 저항성 발생에 영향을 주는 요인으로 작용할 수 있다.

인크레틴 호르몬 변화

Glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP)와 glucagon-like peptide 1 (GLP-1)을 포함한 인크레틴 호르몬의 감소 또한 노화와 관련된 인슐린 분비장애와 포도당 대사 이상의 원인으로 주목 받고 있다. 그러나 몇몇 연구에서는 건강한 노인에서 공복과 포도당부하 후 GIP와 GLP-1 농도를 측정할 결과 젊은 연령에 비해 변화가 없거나 오히려 증가되어 있는 것으로 확인되었다[15]. 또한 고혈당 상태에서 GIP를 투여 후 인슐린 분비 반응을 관찰한 연구에서도 노인에 비해 젊은 층에서 인슐린 반응이 보다 크게 증가

한 반면 GLP-1은 노인에서 변화가 없었다[16]. 이상의 연구 결과들을 종합해 보면 노화에 따른 인크레틴 호르몬의 주요 변화는 포도당 자극에 대한 GIP와 GLP-1의 분비 반응과 GLP-1의 민감도에는 문제가 없으나 GIP에 대한 베타 세포의 민감도는 감소되어 있는 것으로 결론지을 수 있다.

결론

노화의 진행에 따른 포도당 대사장애와 당뇨병 발생 위험도의 증가는 매우 잘 알려진 사실이다. 그러나 노화 과정에 발생하는 다양한 환경적 요인들에 의해 포도당 대사의 변화가 생물학적 노화 자체에 의해 발생하는 결과인지를 확인하기는 어렵다. 많은 역학 연구 자료에서도 고령화에 따라 포도당부하 후 혈당이 점차 상승하는 것으로 보여졌지만 많은 부분이 비만을 포함한 환경적 요인이 보다 크게 관여하는 것으로 확인되었다. 일부 연구에서 생물학적 노화 자체에 의한 인슐린 저항성과 인슐린 분비장애의 발생 또한 포도당 대사장애의 주요한 병인으로 확인되었다. 그러나 이 또한 환경적 위험인자들의 교정에 의해 많은 부분 예방할 수 있을 것으로 기대된다.

REFERENCES

1. Korean Diabetes Association. Diabetes fact sheet in Korea. Available from: <https://www.diabetes.or.kr/pro/news/admin.php?category=A&code=admin&number=1546&mode=view> (updated 2018 May 14).
2. Meneilly GS. Pathophysiology of diabetes in older people. In: Sinclair A, Dunning T, Mañas LR, Munshi MN, eds. Diabetes in old age. 4th ed. Chichester, West Sussex, (UK): Wiley-Blackwell; 2017. p15-24.
3. Chia CW, Egan JM, Ferrucci L. Age-related changes in glucose metabolism, hyperglycemia, and cardiovascular risk. *Circ Res* 2018;123:886-904.
4. Scheen AJ. Diabetes mellitus in the elderly: insulin

- resistance and/or impaired insulin secretion? *Diabetes Metab* 2005;31 Spec No 2:5S27-34.
5. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 2004;88:787-835, ix.
 6. Shimokata H, Muller DC, Fleg JL, Sorkin J, Ziemba AW, Andres R. Age as independent determinant of glucose tolerance. *Diabetes* 1991;40:44-51.
 7. Muller DC, Elahi D, Tobin JD, Andres R. Insulin response during the oral glucose tolerance test: the role of age, sex, body fat and the pattern of fat distribution. *Aging (Milano)* 1996;8:13-21.
 8. Korean Diabetes Association. *Diabetes*. 3rd ed. Seoul: Korea Medicine; 2018. p19-26.
 9. Natali A, Toschi E, Camastra S, Gastaldelli A, Groop L, Ferrannini E. Determinants of postabsorptive endogenous glucose output in non-diabetic subjects. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetologia* 2000;43:1266-72.
 10. DeFronzo RA. Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988;37:667-87.
 11. Winder WW, Hardie DG. AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in type 2 diabetes. *Am J Physiol* 1999;277:E1-10.
 12. Houmard JA, Weidner MD, Dolan PL, Leggett-Frazier N, Gavigan KE, Hickey MS, Tyndall GL, Zheng D, Alshami A, Dohm GL. Skeletal muscle GLUT4 protein concentration and aging in humans. *Diabetes* 1995;44:555-60.
 13. Paolisso G, Ammendola S, Del Buono A, Gambardella A, Riondino M, Tagliamonte MR, Rizzo MR, Carella C, Varricchio M. Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 in healthy centenarians: relationship with plasma leptin and lipid concentrations, insulin action, and cognitive function. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2204-9.
 14. Meneilly GS, Elliot T, Bryer-Ash M, Floras JS. Insulin-mediated increase in blood flow is impaired in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1899-903.
 15. Ranganath L, Sedgwick I, Morgan L, Wright J, Marks V. The ageing entero-insular axis. *Diabetologia* 1998;41:1309-13.
 16. Meneilly GS, Ryan AS, Minaker KL, Elahi D. The effect of age and glycemic level on the response of the beta-cell to glucose-dependent insulinotropic polypeptide and peripheral tissue sensitivity to endogenously released insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2925-32.