

## Body Composition 그리고 당뇨병

류혜진

고려대학교 의과대학 고려대학교구로병원 내분비내과

### Body Composition and Diabetes

Hye Jin Yoo

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Korea University Guro Hospital, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

#### Abstract

Representative body composition related to metabolic diseases in our body include fats and muscles, and accumulation of abdominal fats and loss of muscles caused by aging are the main causes of type 2 diabetes mellitus. Such changes in body composition vary according to sex and age; in particular, women exhibit significant changes, especially during menopause. Therefore it is necessary to determine new anthropometric indicators that reflect differences in muscles and fats mass changes caused by aging, as well as their distributions, and to establish diagnostic criteria for stratifying the risks of metabolic diseases in both men and women. This article summarizes the underlying mechanisms and recent epidemiological findings that support how muscles decrease and visceral fats increase the risk of type 2 diabetes mellitus.

**Keywords:** Body composition; Diabetes mellitus; Fats; Muscles

#### 서론

우리 몸에서 대사질환과 관련 있는 대표적 체성분(body

composition)은 지방과 근육으로, 연령이 증가함에 따라 발생되는 복부 지방의 축적 및 근육의 소실은 2형당뇨병 발생의 주요 원인이다. 근육은 체내 일차적 단백질 저장고로 공

Corresponding author: Hye Jin Yoo

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Korea University Guro Hospital, Korea University College of Medicine, 148 Guro-dong-ro, Guro-gu, Seoul 08308, Korea, E-mail: deisy21@naver.com

Received: Nov. 3, 2021; Accepted: Nov. 4, 2021

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 © 2021 Korean Diabetes Association

복 시 아미노산의 주요 공급원으로 작용하며, 근육으로부터 방출되는 아미노산은 간의 포도당 신생(hepatic gluconeogenesis)의 원료가 된다[1]. 또한 근육은 식후 포도당의 80%가 소비되는 기관이기 때문에 근육량이 많을수록 식후 혈당 관리가 효율적으로 이루어질 수 있다. 한편, 과거 단순히 잉여 에너지의 저장고로만 알려져 있던 지방조직은 1994년 지방세포에서 분비되는 렙틴이라는 호르몬이 발견되면서 하나의 독립적이고 능동적인 내분비기관으로서 인식되기 시작하였다[2]. 렙틴 이외에도 지방세포에서 분비되는 tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), resistin, adiponectin 등과 같은 여러 아디포카인들이 지방대사, 에너지항상성 및 인슐린감수성을 조절하면서 비만 관련 대사질환의 발생에 주요 영향을 미치고 있다. 본 글에서는 노화에 따른 체성분의 변화를 살펴보고, 체성분 변화와 2형당뇨병 발생의 상호작용에 대하여 고찰해 보고자 한다.

## 본론

### 1. 노화에 따른 체성분 변화

연령에 따른 근육량의 감소는 근감소증(sarcopenia)이라는 질환 카테고리명으로 명명되고 있는데, 근감소증은 현재까지 인종별, 연령대별 명확한 진단 기준 및 통일된 평가방법이 설정되지 않고 있다. 근육의 감소는 70대까지 10년에 8%씩 감소되고, 이후에는 더 빠른 속도로 10년마다 15%씩 감소된다[3]. 연령에 따른 근육의 감소는 여성보다는 남성에서 도드라지며, 특히 다리 근육의 감소가 가장 뚜렷하다[4]. 연령에 따라 근육의 양만이 감소하는 것이 아니라 근섬유의 굵기 및 근섬유 수도 감소하는데, 특히 2형 근섬유의 수 감소가 도드라져 연령이 증가할수록 2형 근섬유에서 1형 근섬유로 전환되는 결과를 보여주게 된다[5]. Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) 연구에 의하면, 지방량은 75세까지도 증가하다가 75세 전후 감소하기 시작한다[6]. 18~44세와 45~65세 사이의 423명의 대상자를 4~20년간 추적 관찰하면서 체성분을 분석한 Fels Longitudinal Study [7]에서

는 45~65세 사이의 성인의 경우 매년 남성에서는 0.37 kg, 여성에서는 0.52 kg의 지방량이 증가한다고 보고하였다[7]. 하지만 지방조직의 절대적 양보다 지방조직의 분포와 기능이 인슐린 민감성 개선에 더 주요한 역할을 수행한다는 것은 잘 알려져 있다[8]. 연령이 증가함에 따라 지방조직은 재배열되는데, 특히 중장년층부터 지방조직은 피하지방에서 내장지방으로 전환된다[9]. 피하지방은 지방분해능이 감소되어 있고, 잉여 에너지의 저장 창고로서의 기능을 효율적으로 수행하는 반면, 내장지방은 대사적으로 활성화되어 있어 인슐린저항성을 유발시키는 여러 아디포카인과 사이토카인을 분비한다[10]. 따라서 내장지방 증가 및 복부, 간 및 근육의 이소성 지방(ectopic fat)의 침착은 대사질환 발생의 주요 원인인 반면[11,12], 대퇴둔부(gluteofemoral)와 같은 피하지방의 증가는 인슐린 민감성 개선 및 낮은 당뇨병 및 심혈관질환 발생과 연관성이 있다[13]. 내장지방대 피하지방의 비율을 대변해 주는 허리둘레 대 엉덩이 둘레비(waist to hip ratio)가 단순 체질량지수에 비해 5년 사망률을 더 잘 예측하였다는 연구 결과는 지방 분포의 임상적 중요성을 잘 뒷받침해 준다[14]. 이러한 지방조직의 재분포가 특히 여성의 경우에는 폐경 후에 가속화되므로 심혈관질환을 비롯한 여러 대사질환의 위험성이 폐경 후 여성에서 급격히 증가하는 것으로 알려져 있다[15]. 폐경 후 여성은 같은 연령대의 폐경 전 여성에 비해서 심혈관질환 발생 빈도가 두 배 가량 증가된다[16]. 노화 및 폐경에 따라서 지방의 재배치만 일어나는 것이 아니라 지방 내 침착되어 있는 대식세포의 표현형도 변화하는데, 염증반응을 유도하는 M1 대식세포 대 항염증반응을 유도하는 M2 대식세포의 비가 연령이 증가함에 따라 커진다[17].

### 2. 체성분과 2형당뇨병의 연관성

#### 1) 근육과 2형당뇨병 사이의 연관성

포도당 소비의 가장 주요한 기관인 근육은 인슐린감수성 유지에 중요한 작용을 하게 된다. 하지만 근감소증을 위험요인으로 두고 2형당뇨병의 발생을 결과 지표로 추적 관찰한 연구들은 현재까지 다소 제한적이며, 통일된 결과를 보

이지 않고 있다. 이는 근감소증 진단 기준과 평가 방법이 연구마다 다양하였고, 대상자의 성별 및 연령대별로 근감소증이 2형당뇨병 발생에 미치는 영향력에 차이가 있기 때문일 것으로 생각된다. 4~5차 국민건강영양조사(The Korea National Health and Nutrition Examination Survey, KNHANES)를 분석한 국내 연구에 의하면, 근감소증이 동반되어 있는 경우 비비만군에서 특히 2형당뇨병 발생의 위험을 유의하게 증가시켰다(odds ratio [OR], 2.140; 95% confidence interval [CI], 1.549~2.956;  $P < 0.001$ ) [18]. 국내에서 200,000여 명의 건강검진 수검자를 평균 2.9년 추적관찰하면서 총근육량을 체중으로 나눈 백분율인 skeletal muscle index (SMI)를 기준으로, SMI 값이 가장 낮은 사분위를 갖는 그룹이 가장 높은 사분위 그룹에 비해 2형당뇨병 위험도가 남녀에서 각각 96%, 121% 증가하였다[19]. 하지만 35세 이상의 남성을 대상으로 한 MAILES (Men Androgen Inflammation Lifestyle Environment and Stress) Study에서는 근육량 감소가 아닌 악력(grip strength)의 감소와 2형당뇨병 발생이 유의한 연관성이 있었다[20].

근감소증이 당뇨병 발생에 영향을 미치는 것과 반대 방향으로, 당뇨병이 근감소증의 진행을 가속화시킬 수 있다는 다양한 역학연구 결과가 발표되고 있다. Health ABC 연구에 의하면, 당뇨병 환자는 3년에 걸쳐 다리 근육 0.29 kg, 팔 근육 0.08 kg이 감소하였는데 이는 비당뇨병 환자 0.23 kg, 0.06 kg에 비하여 통계적으로 유의한 빠른 감소였다[21]. 65세 이상의 414명의 대상자를 분석한 국내 연구에서도 사지 근육량을 신장의 제곱 혹은 몸무게로 나눈 지표를 활용하여 근육량 감소를 정의할 경우, 근감소증 발생 위험도는 2형당뇨병 환자가 정상군에 비해 연령, 체질량지수 및 흡연력을 포함한 다른 여러 위험인자를 보정한 후에도 2~4배가량 증가하였다[22]. 특히 여성의 경우에는 여성호르몬의 영향으로 연령에 따른 사지 근육의 감소 속도가 더딘 편이나, 이러한 여성호르몬의 긍정적 효과는 당뇨병 환자에서는 관찰되지 않아 당뇨병이 동반된 여성은 그렇지 않은 여성에 비하여 대퇴부 근육 감소 속도가 2~3배가량 빠른 것으로 보고되기도 하였다[23]. 이처럼 2형당뇨병 자체가 근감소증의 진행을 가속화시키는

기저 메커니즘으로는 인슐린저항성이 단백질 합성을 유도하고 단백질 붕괴를 저해하는 mammalian target of rapamycin (mTOR) 신호전달을 억제하고, 고혈당에 의하여 생성된 최종당화산물(advanced glycation end products, AGE)이 만성 염증 및 내피세포 기능 부전을 유발시킴으로써 근육 내 미세혈류 순환을 감소시키는 것과 연관되어 있을 것으로 추정되고 있다[24].

## 2) 지방과 2형당뇨병 사이의 연관성

지방과 2형당뇨병 사이의 연관성은 여러 기저 메커니즘 제시 및 일관된 역학 연구 결과를 토대로 잘 알려진 바이다. 내장지방이 2형당뇨병 발생위험을 증가시키는 대표적 병인 중 하나로 대사적으로 긍정적 기능을 하는 대표적 아디포카인인 아디포넥틴의 내장지방 조직에서의 분비 저하를 들 수 있다[25]. 감소된 아디포넥틴은 C-reactive proteins, interleukins, TNF- $\alpha$ 와 같은 2형당뇨병 발생을 유발하는 염증성 사이토카인의 생성을 증가시킨다[26]. 또한 증가한 내장지방에서는 지방분해(lipolysis)가 활발히 일어남으로써 혈중 유리 지방산의 간으로의 이동을 가속화하여 인슐린저항성을 유도하게 된다[27]. 내장지방량(visceral fat mass)에 따른 2형당뇨병 발생에 대한 연구는 체질량지수를 포함한 다른 여러 위험요인을 보정한 후에도 내장지방량이 증가할수록 2형당뇨병 발생이 유의하게 증가되는 일치되는 연구 결과들을 보여주고 있다[28-30]. 체성분과 2형당뇨병 발생의 연관성을 살펴본 20개의 연구를 대상으로 한 최근의 메타분석 연구 결과에 의하면, 내장지방량이 1 kg 증가할 때마다 2형당뇨병 발생의 교차비는 남성에서 2.3배(OR, 2.28; 95% CI, 1.42~3.65;  $P = 0.001$ ), 여성에서는 4.2배(OR, 4.24; 95% CI, 1.64~11.02;  $P = 0.003$ )까지 증가하였다[31].

그렇다면, 복부비만과 근감소증이 동시에 있는 근감소성 비만(sarcopenic obesity)의 경우에는 2형당뇨병의 발생 위험도가 어떠할까? 기전상으로는 단순히 복부비만 혹은 근감소증만 동반되어 있는 경우보다 근육감소와 복부비만이 동시에 있는 근감소성 비만일 경우 인슐린저항성이 더욱 악화되어 2형당뇨병 발생 위험을 더 큰 폭으로 증가시킬 수 있을 것

으로 예측되나, 이에 대한 대규모의 연구 결과는 아직 제한적이다. 본 교실에서는 233명의 2형당뇨병을 처음 진단받은 환자를 대상으로 하여 허리둘레(남성:  $\geq 90$  cm, 여성:  $\geq 85$  cm) 및 사지 근육량(남성:  $\leq 7.0$  kg/m<sup>2</sup>, 여성:  $\leq 5.4$  kg/m<sup>2</sup>)을 기준으로 정상군, 복부비만군, 근육량 감소군, 근육량 감소를 동반한 복부비만군 4개의 그룹으로 나누어 인슐린저항성을 비교하였을 때, 근육량 감소를 동반한 복부비만군에서 인슐린저항성 악화(homeostasis model assessment of insulin resistance [HOMA-IR]  $\geq 3$ )의 위험도가 가장 큰 폭으로 높아졌다(OR, 9.39; 95% CI, 2.41~36.56) [32]. 근감소성 비만과 2형당뇨병 발생의 위험도에 대하여 60,000여 명의 대상자가 포함된 11개의 연구로 메타분석한 결과가 최근 보고되었는데, 비만만 동반되어 있는 경우에 비해서 근감소성 비만 환자의 경우 2형당뇨병 발생의 위험도가 38% 더 증가하였다[33]. 하지만 이 메타분석에 인용된 연구들은 통일된 근감소성 비만에 대한 정의가 없었으며, 성별 및 연령에 따라 근감소증의 2형당뇨병 발생에 대한 영향이 다를 수 있기 때문에 보다 체계적인 디자인의 전향적 연구결과가 필요하다. 본 교실에서는 4~5차 국민건강영양조사에 참여한 15,000여 명의 수검자를 대상으로 지방량 및 근육량에 따른 2형당뇨병과의 연관성을 연령대별 및 성별에 따라 나누어 분석하였다. 그 결과, 여성에서는 50세 이상에서 지방량 증가에 따라 당뇨병의 위험도가 증가하였지만, 근육량 감소는 전 연령대 여성에서 당뇨병 발생에 유의한 영향을 주지 못하였다. 이에 반면, 남성에서는 70세 이상의 고령층에서 근육량 감소 및 지방량 증가에 따라 당뇨병 발생의 위험도가 유의하게 증가하여[34] 성별 및 연령대에 따라 근육 및 지방량의 2형당뇨병 발생에 미치는 영향력에 상대적 차이가 있음을 시사하였다.

## 결론

고령 사회에서 2형당뇨병의 유병률은 더욱 증가할 것이므로, 2형당뇨병의 위험을 조기에 예측하고 건강한 노령화를 이룰 수 있는 여러 예방 지침을 마련하는 것은 매우 중요하다. 근육과 지방은 대사질환 발생을 매개하는 여러 물질들을 생

성함으로써 인슐린저항성 및 체내 염증반응을 조율하고 에너지 항상성을 유지하는 중요한 역할을 수행한다. 따라서, 연령 증가에 따라 발생하는 근육과 지방량의 변화 및 분포의 차이를 반영할 수 있는 새로운 신체 지표를 발굴하고, 대사질환 위험도를 총화할 수 있는 신체 지표의 기준값 설정을 위한 연구가 향후 추가되어야 하겠다.

## REFERENCES

1. Felig P. The glucose-alanine cycle. *Metabolism* 1973;22: 179-207.
2. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.
3. Grimby G, Saltin B. The ageing muscle. *Clin Physiol* 1983;3:209-18.
4. Visser M, Pahor M, Tylavsky F, Kritchevsky SB, Cauley JA, Newman AB, et al. One- and two-year change in body composition as measured by DXA in a population-based cohort of older men and women. *J Appl Physiol* (1985) 2003;94:2368-74.
5. Lexell J. Human aging, muscle mass, and fiber type composition. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995;50 Spec No:11-6.
6. Koster A, Visser M, Simonsick EM, Yu B, Allison DB, Newman AB, et al. Association between fitness and changes in body composition and muscle strength. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:219-26.
7. Siervogel RM, Wisemandle W, Maynard LM, Guo SS, Roche AF, Chumlea WC, et al. Serial changes in body composition throughout adulthood and their relationships to changes in lipid and lipoprotein levels. The Fels Longitudinal Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:1759-64.
8. Jensen MD. Role of body fat distribution and the meta-

- bolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(11 Suppl 1):S57-63.
9. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007;116:39-48.
  10. Chau YY, Bandiera R, Serrels A, Martínez-Estrada OM, Qing W, Lee M, et al. Visceral and subcutaneous fat have different origins and evidence supports a mesothelial source. *Nat Cell Biol* 2014;16:367-75.
  11. Cree MG, Newcomer BR, Katsanos CS, Sheffield-Moore M, Chinkes D, Aarsland A, et al. Intramuscular and liver triglycerides are increased in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3864-71.
  12. Kuk JL, Saunders TJ, Davidson LE, Ross R. Age-related changes in total and regional fat distribution. *Ageing Res Rev* 2009;8:339-48.
  13. Manolopoulos KN, Karpe F, Frayn KN. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. *Int J Obes (Lond)* 2010;34:949-59.
  14. Folsom AR, Kaye SA, Sellers TA, Hong CP, Cerhan JR, Potter JD, et al. Body fat distribution and 5-year risk of death in older women. *JAMA* 1993;269:483-7.
  15. Lobo RA. Estrogen and cardiovascular disease. *Ann N Y Acad Sci* 1990;592:286-94; discussion 334-45.
  16. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1976;85:447-52.
  17. Garg SK, Delaney C, Shi H, Yung R. Changes in adipose tissue macrophages and T cells during aging. *Crit Rev Immunol* 2014;34:1-14.
  18. Blok P, Craanen ME, Offerhaus GJ, Dekker W, Kuipers EJ, Meuwissen SG, et al. Molecular alterations in early gastric carcinomas. No apparent correlation with *Helicobacter pylori* status. *Am J Clin Pathol* 1999;111:241-7.
  19. Hong S, Chang Y, Jung HS, Yun KE, Shin H, Ryu S. Relative muscle mass and the risk of incident type 2 diabetes: a cohort study. *PLoS One* 2017;12:e0188650.
  20. Li JJ, Wittert GA, Vincent A, Atlantis E, Shi Z, Appleton SL, et al. Muscle grip strength predicts incident type 2 diabetes: population-based cohort study. *Metabolism* 2016;65:883-92.
  21. Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, Kuller LH, Broudeau R, Kammerer C, et al. Accelerated loss of skeletal muscle strength in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study. *Diabetes Care* 2007;30:1507-12.
  22. Kim KS, Park KS, Kim MJ, Kim SK, Cho YW, Park SW. Type 2 diabetes is associated with low muscle mass in older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2014;14 Suppl 1:115-21.
  23. Park SW, Goodpaster BH, Lee JS, Kuller LH, Boudreau R, de Rekeneire N, et al. Excessive loss of skeletal muscle mass in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1993-7.
  24. Dalal M, Ferrucci L, Sun K, Beck J, Fried LP, Semba RD. Elevated serum advanced glycation end products and poor grip strength in older community-dwelling women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64:132-7.
  25. Saito T, Murata M, Otani T, Tamemoto H, Kawakami M, Ishikawa SE. Association of subcutaneous and visceral fat mass with serum concentrations of adipokines in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J* 2012;59:39-45.
  26. Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc* 2001;60:349-56.
  27. Boden G. Free fatty acids, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Proc Assoc Am Physicians* 1999;111:241-8.
  28. Rothney MP, Catapano AL, Xia J, Wacker WK, Tidone C, Grigore L, et al. Abdominal visceral fat measurement

- using dual-energy X-ray: association with cardiometabolic risk factors. *Obesity* (Silver Spring) 2013;21:1798-802.
29. Nordström A, Hadrévi J, Olsson T, Franks PW, Nordström P. Higher prevalence of type 2 diabetes in men than in women is associated with differences in visceral fat mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3740-6.
30. Leslie WD, Ludwig SM, Morin S. Abdominal fat from spine dual-energy x-ray absorptiometry and risk for subsequent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3272-6.
31. Gupta P, Lanca C, Gan ATL, Soh P, Thakur S, Tao Y, et al. The association between body composition using dual energy X-ray absorptiometry and type-2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Sci Rep* 2019;9:12634.
32. Kim JA, Hwang SY, Chung HS, Kim NH, Seo JA, Kim SG, et al. Proportion and characteristics of the subjects with low muscle mass and abdominal obesity among the newly diagnosed and drug-naïve type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Metab J* 2019;43:105-13.
33. Khadra D, Itani L, Tannir H, Kreidieh D, El Masri D, El Ghoch M. Association between sarcopenic obesity and higher risk of type 2 diabetes in adults: a systematic review and meta-analysis. *World J Diabetes* 2019;10:311-23.
34. Roh E, Hwang SY, Kim JA, Lee YB, Hong SH, Kim NH, et al. Age- and sex-related differential associations between body composition and diabetes mellitus. *Diabetes Metab J* 2021;45:183-94.