다양한 비정상적인 신체 조성의 표현형들: 근육, 지방 및 뼈의 상호작용

김태년*

인제대학교 의과대학 내과학교실

Diverse Abnormal Body Composition Phenotypes: Interaction Between Muscle, Fat, and Bone

Tae Nyun Kim*

Department of Internal Medicine, Cardiovascular and Metabolic Disease Center, Inje University, Busan, Korea

Sarcopenia, obesity, and osteoporosis, the three disorders of body composition, are growing in prevalence. Osteoporosis and obesity were thought to be mutually exclusive conditions, as were sarcopenia and obesity. However, these disorders are commonly observed in the aging process and recent studies have indicated a potential interconnection among them with interaction between muscle, bone, and fat. Therefore, it would not be appropriate to discuss sarcopenia, obesity, and osteoporosis without bearing in mind the complex interactions of muscle, fat, and bone tissue. Due to the complicated interaction among them, the phenotypes have been given various names depending on the proposed cause or the combination of sarcopenia, obesity and osteoporosis. Therefore, we introduce new terms concerning the diverse phenotypes of body composition. In addition, this paper describes the interaction between muscle, fat and bone from a hormonal aspect and in terms of the whole body. Unraveling the link between muscle, fat, and bone at both the micro and macro level will elucidate the reasons for abnormal body composition phenotypes, and further enhance new therapeutic options for sarcopenia, obesity, and osteoporosis.

Key words: Bone, Fat, Muscle, Body composition

서론

노화는 대사적 및 생리적 기능의 변화를 일으키고, 결과적으로 체 성분(근육, 지방 및 골)의 뚜렷한 변화를 가져오게 한다. 전 생애에 걸쳐, 근육량은 30대에 정점을 이루고 40대 이후부터 점차 감소하여 70대까지 10년에 8%의 감소가 일어나며, 그 이후로는 더욱 급격한 감소가 발생하여 10년 마다 15%까지 발생할 수 있다고 알려져 있다.¹ 하체 근력 저하 또한 70대까지 10년 마다 10-15%씩의 저하가 발생하며, 그 이후로는 10년 마다 25-40%로 매우 빠른 속도로 감소하게 된다.^{2,3} 이러한 변화들이 극단에 이르게 되었을 때, 근감소증(sarcopenia)으로 정의할 수 있을 것이다. 유사하게 골량은 약 30세 전후에 최대를 형성되어 30세에서 50세 정도까지는 평탄한 소량의 골량 감소를 보이게

된다.⁴ 여성에서는 폐경 이후에 매년 1-2% 정도로 급격하게 골량이 감소하게 되어 골감소증(osteopenia)과 골다공증(osteoporosis)의 발생이 증가하게 되나, 고령에서는 남녀간의 골량 소실률은 비슷해진다.⁵ 근육량과 골량의 감소와는 반대로, 연령이 증가함에 따라 지방은 증가하게 된다. 물론, 지방량도 고령이 되면 증가되는 것이 멈추거나 감소하게 된다.⁵ 연령에 따른 지방량의 증가 못지 않게 중요한 것은 연령에 따른 지방의 재분포일 것이다. 이러한 지방의 재분포는 복부 내의 내장 지방 증가뿐만 아니라 근육과 뼈 사이에 지방이 축적되게 되고, 결과적으로 골격근계의 기능저하와 더불어 대사적인 변화도 가져오게 된다.^{6,7}

오랫동안 지방량의 증가로 정의되는 비만과 골량 감소로 대표되는 골다공증은 서로 배타적인 관계로 여겨져 왔다.⁸ 또한 비만과 근감소

Corresponding author Tae Nyun Kim

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Inje University Haeundae Paik Hospital, 875 Haeundae-ro, Haeundae-gu, Busan 612-896, Korea
 Tel +82-51-797-0661 Fax +82-51-797-2070 E-mail kimtrn031@gmail.com

Copyright © 2015 Korean Society for the Study of Obesity

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

증의 경우도 비만과 골다공증과 같은 관계로 이해할 수 있다. 그러나, 세 질환들 사이에도 공통 요소들이 존재한다는 것이 밝혀지고, 이 질환들의 특징을 동시에 가지는 사람들이 보여짐에 따라 여러 연구자들은 이러한 영역에 대한 관심을 갖기 시작하였다. 본 종설에서는 신체조성의 변화와 불균형으로 인해 발생되어 나타난 질환들에 대한 새로운 용어를 정리하고 근육, 지방, 골간의 상호 작용에 대해 호르몬과 신체 조성 수준에서 기술하고자 한다.

신체조성 변화에 관한 다양한 용어의 기원 및 정의

비만과 골다공증은 지난 수십 년간 중요한 공중 보건 문제들로 일반인들에게까지 널리 알려져 있다. 하지만, 근육에 관한 질환들에 대해서는 임상가들에게조차 아직 생소한 용어들이 있고 새로운 용어들이 계속 만들어지고 있다(Table 1). 먼저, 근감소증(sarcopenia)에 대해 알아보면, 어원은 그리스어 sarx (flesh)와 penia (loss)에서 유래하였으며, 1989년 Irwin Rosenberg가 처음 제안하면서 알려지기 시작하였다. 근감소증에 대한 연구는 주로 근육량에 집중되어 왔다. 하지만 근육량의 감소가 근력 저하에 미치는 영향은 크지 않다라는 논의가 제기되면서 연령에 따른 근력감소를 의미하는 dynapenia라는 용어가 등장하였다.^{9,10} Dyna는 힘(Power, strength, or force)을 의미하는 말로 그리스어에서 기원한 용어이다. 근육량 변화만큼 근력저하에 대한 중요성이 부각되면서 European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)에서는 보완된 근감소증의 정의를 제시하였는데, 지속적이고, 전신적인 골격 근육량과 근력의 감소로 정의하였다. 또한 진단에 있어서도 근육량의 감소와 근력 또는 수행기능이 함께 평가되어야 한다고 하였다.⁶

연령이 증가함에 따라 근육은 감소하고 동시에 지방은 근육 사이로 침윤하게 되고 그 부피는 나이와 비만 정도와 비례해서 나타나게 된다는 것이 밝혀지면서 Myosteatosis라는 용어가 등장하게 되었다.

Myosteatosis는 연령의 증가에 따르는 근육 사이 지방 침윤을 특징으로 하는 근육의 질적 변화를 의미하는 용어로 영상학적 또는 조직학적으로 증명하여 표현하게 된다.¹¹ 노화된 근육의 특징은 근육 사이에 섬유 결합조직이 증가하게 되는데¹², 이는 노화로 인한 근육 소실 자리를 섬유 결합조직이 대체함으로 인해 발생하는 것으로 보여지며, 이를 Myofibrosis라고 한다.¹¹

근감소증과 근감소성 비만은 노인에서만 나타나는 것이 아니라, 여러 요인들에 의해서도 나타날 수 있다.¹³ 그러나 그동안 많은 연구에서 연령에 관계없이 근육량 저하를 보이는 표현형에 대해서도 넓은 의미의 근감소증으로 용어를 적용하여, 아직 확립되지 않은 근감소증의 정의에 대해 혼란이 가중되어 왔다. 이러한 혼돈을 피하고자 연령에 관계없이 근육량이 적다는 의미로 Low muscle mass라는 용어를 사용하게 되었고^{6,14}, 마찬가지로 연령에 관계없이 근육량과 근력의 감소로 인해 건강상의 문제가 발생할 위험이 높아지는 것에 대한 정의로 Myopenia라는 용어가 소개되고 있다.¹⁵

골감소증/골다공증, 근감소증, 그리고 비만에 대해서는 지난 수십 년간 연구되어 왔으나, 이들 문제의 동시 발생에 대한 논의는 초보적 단계에 있다. 과거로부터 살펴보면, 근감소성 비만(sarcopenic obesity)이 처음으로 소개되었고, 이는 1996년 Heber 등¹⁶이 임피던스(bio-electrical impedance analyses, BIA) 방법으로 측정하여 비만과 근감소증이 공존하는 집단이 있음을 보여준 바가 있고, Roubenoff가 현대 사회는 비만인구의 급증과 인구의 노령화로 인해 근감소성 비만이 공중보건의 큰 이슈가 될 것이라고 기술한 바가 있다.¹⁷ 그 이후에 Binkley 등¹⁸은 근감소증-골다공증(Sarco-Osteoporosis, SOP)을 처음으로 소개하였다. 이는 낮은 근육량과 골량을 가진 것으로 정의하였고 이 경우 골다공증과 근감소증 중 한 가지만 가진 경우보다 낙상 및 골절 위험성 및 삶의 질 저하, 그리고 사망 위험까지 높아질 수 있음을 제시한 바 있다.¹⁸ 노인인구가 증가함에 따라 골다공증과 근감소증의 유병률도 증가하고 있다. 이러한 상황에서 비만 또한 증가하고 있어 이로 인해 대사적 악화뿐만 아니라 신체활동장애와 삶의 질의 저하

Table 1. Definition of abnormal body composition phenotypes

Term	Definition
Sarcopenia	A syndrome characterized by progressive and generalized loss of skeletal muscle mass and strength, with a risk of adverse outcomes such as physical disability, poor quality of life and death ⁶
Dynapenia	The age-related loss of muscle strength ^{9,10}
Myopenia	A clinical relevant degree of muscle wasting that is associated either with impaired functional capacity and/or with increased risk of morbidity or mortality at any age ¹⁵
Sarcopenic obesity	A combination of excess weight and reduced muscle mass and/or strength ¹³
Myosteatosis	The age-related changes of skeletal muscle quality evidenced by increased fat infiltration ¹¹
Myofibrosis	The age-related increase in fibrous connective tissue and an impairment of muscle regenerative potential manifested by a replacement of muscle by fibrous connective tissue ¹¹
Sarco-osteoporosis	Reduction in lean mass combined with reduction of bone density ¹⁸
Osteosarcopenic obesity	Concurrent osteoporosis, low muscle mass, and obesity ²⁰

까지 초래될 수 있다. 최근에 골다공증 진단에서 단순히 골밀도 측정을 넘어서서, 또한 치료가 필요한 골절 발생 고위험군을 찾아내는 것 또한 중요하다는 요구 등이 나오면서, Binkley 등¹⁹이 골다공증, 낮은 악력, 느린 걸음걸이, 낙상, 낮은 근육량, 높은 지방량 등의 6가지 구성 요소를 제시하면서 각각의 구성 요소에 1점씩을 매겨 총 6점 중 3점 이상이면 dysmobility syndrome이라고 간주할 수 있음을 보고한 바 있다. 이는 골다공증, 근감소증, 그리고 비만을 결합시킨 골다공증-근감소성 비만(Osteosarcopenic obesity)과 유사한 개념으로 볼 수 있다. 단일 요소로 보는 것보다 이들을 결합시키면 낙상과 골다공증 골절의 위험성을 더 잘 예측할 수 있고 연령의 증가로 발생하는 신체조성의 변화와 연관되어 나타나는 대사적인 이상으로 인한 임상적인 결과 또한 잘 반영시켜줄 것으로 보여진다.^{7,20}

근육-지방-골 간의 상호작용

신체조성은 지방과 제지방으로 나누어 생각해 볼 수 있고, 제지방은 근육과 뼈, 그리고 그 외 결합조직 등으로 나누어 볼 수 있을 것이다. 따라서, 체중은 지방, 근육과 뼈의 3가지 주요 구성 요소로 이루어진다. 과거엔 이러한 조직들이 물리적인 자극으로 상호 간에 영향을 끼치거나 호르몬이 작용하는 표적 기관들로 여겨졌으나 최근엔 이러한 조직들에서 다양한 펩티드들이 분비되어 전신적으로 영향을 주기도 하고, 각 주변 조직과의 직접적인 영향도 주고 받게 됨이 밝혀졌다.

1. 근육과 지방

연령과 관련된 신체 조성의 변화, 즉 근육 감소와 지방 증가는 근감소성 비만의 병인론적인 관점에서 서로간에 강력한 상호 작용을 하는 것으로 보인다. 이러한 변화는 근육에서 일어나므로 근육세포 내외의 관점에서 살펴볼 수 있겠다. 근육세포 내에 지질(intramyocellular lipid, IMCL)의 침착은 2형 당뇨병과 인슐린 저항성과 관련이 있음이 밝혀진 바가 있고^{21,22}, 특히 근육 내 지방산의 산화능력이 저하되어 있는 유전적 소인이 있는 경우에는 인슐린 저항성이 지속되고, 심지어 체중 저하와 운동을 함에도 불구하고 인슐린 저항성이 지속되었다.²³ 반면에 지속적인 운동으로 단련된 운동 선수에게도 IMCL이 증가되어 있는데, 이런 경우에는 오히려 인슐린 감수성이 지속됨을 볼 수 있다.²⁴ 최근엔 IMCL 비말들을 단순히 지질들의 내부 저장소로 보지 않고 하나의 생물학적으로 활동하는 세포소기관으로 보고 있다.²⁵ 근육세포 내에 존재하는 IMCL과는 달리 근육 사이 지방조직(interamuscular adipose tissue, IMAT)은 근육과 근육 사이 또는 근육 내에 세포들로 구성되어 있으며, 주로 인간을 대상으로 한 연구에서는 magnetic resonance image (MRI) 또는 computed tomography (CT)로 정량할 수 있었다. Goodpaster 등²⁶은 IMAT와 인슐린 저항성과 양의 상

관관계가 있음을 보여주었고, 하지만 같은 대상자들에서 다른 피하지방과 인슐린 저항성과는 유사한 관련성을 보여주지 못함에 따라 다른 지방축적 부위에 비해 지방조직을 많이 함유한 근육이 인슐린 저항성과 관련이 있음을 강조한 바 있다. Yim 등²⁷은 다른 부위의 지방과는 독립적으로 IMAT의 양과 심혈관 질환의 위험요인들 간에 의미 있는 연관성을 밝혀내었다, 그리고 IMAT는 내장지방량의 28-82%에 해당되며, 양적 부분뿐만 아니라 대사적인 중요성에서도 내장지방과 유사한 역할을 하는 것으로 추정하고 있다. IMAT는 혈류량이 충분치 않을 경우 이루어지는 근육 내의 당 대사 부분만 하는 것이 아니라 아디포카인(adipokine)-마이오카인(myokine)을 통해 근육과 지방간의 상호 활발한 교류가 이루어지고 있음이 밝혀지고 있다.

신체활동 부족은 오랫동안 근육 소실의 가장 중요한 요인으로 여겨졌다. 특히, 용불용설(用不用說)이라는 고전적인 개념에서 myopenia의 중요한 원인으로 설명되어 왔다. 하지만 최근에는 신체활동 부족은 직접적인 근육 위축보다는 내장지방의 축적, 인슐린 저항성 및 염증을 발생시켜 근감소성 비만과 같은 문제를 야기한다는 근거가 다수 관찰되고 있다.²⁸ 특히, 관심을 끄는 부분은 IMAT가 과연 어떻게 발생하는 것인가인데, Vettor 등²⁹은 근육줄기세포가 지방세포로 전환할 수 있음을 제시한 바 있고 이러한 변화는 주로 비만, 고혈당, 고지방산혈증, 그리고 저산소증과 같은 병적 상태나 노화 등에 의해서 발생할 수 있음을 보여주었다.

마이오카인은 골격근으로부터 발현되거나 합성되는 활성물질로 자가분비, 주변분비 또는 내분비 방식으로 역할을 하게 되며, 근육뿐만 아니라 다른 조직의 기능도 조절하는 것으로 알려져 있다. 비록 1997년에 근육세포에서 분비되고 근육발달에 중요한 역할을 하는 단백질로 myostatin이 처음 보고되었으나^{30,31}, 그로부터 몇 년이 지나서야 근육이 내분비기관으로 받아들여지게 되었다.³² 마이오카인이라고 붙여진 최초의 단백질은 interleukin (IL)-6이며, 골격근은 지속적인 운동 후에 IL-6를 생성하고, 방출하게 된다.³³ IL-6 신호전달은 근 생성 및 근육 성장의 자극과 밀접하게 관련이 있으며, 에너지 대사 조절에도 관여하게 된다. 이와는 반대로 지속적인 저항도의 IL-6의 상승은 오히려 근위축의 촉진이나 근소멸 같은 유해한 효과도 가지고 있다.²⁸ IL-15도 운동 시 근육 내의 발현이 증가하고 지속적으로 운동하는 사람에 있어서는 축적되는 것이 밝혀졌고 지방과 근육의 상호 작용에 관여할 것으로 보여진다. IL-8은 근육 내의 혈관생성을 증대하고, brain derived neurotrophic factor (BDNF)는 근육 내에 지방산의 β -oxidation을 증가시키는 것으로 알려져 있고 근육과 뇌 간의 상호작용에도 기여할 것으로 추정된다.³⁴ Boström 등³⁵은 최근 마우스 근육에서 PGC-1 α 의 과발현 또는 운동 시에 fibronectin type III domain containing protein 5 (FNDC5) 유전자의 발현이 유도되는 것을 발견하였고 FNDC5의 세포 밖 부분이 잘려서 혈관을 타고 목표

점인 백색지방조직으로 가서 백색지방조직을 갈색지방처럼 기능을 변화시킨다고 보고하였다. 이러한 새로운 단백질을 Irisin이라고 소개하였는데, 이것에 관한 연구는 향후 에너지 소비에 중요한 역할을 하는 근육과 에너지 보관을 하는 지방 간의 밀접한 관련성을 밝히는 데 중요한 역할을 할 것으로 보여진다. 최근에는 이러한 마이오카인들 중에 근육세포와 지방세포에서 공통으로 분비하는 사이토카인들이 알려지면서, 아디포-마이오카인(adipo-myokine)이라는 새로운 용어가 등장하였다. 대표적으로 IL-6, IL-8, MCP-1 등이 있으며, 심지어 마이오카인으로 알려진 것들 중에 절반 이상이 지방에서도 분비되는 것으로 밝혀졌다. 결국 아디포-마이오카인은 마이오카인으로도 될 수 있고, 아디포카인으로도 될 수 있는 동전의 양면과 같은 성질을 가진 펩티드라는 것을 알 수 있다.

건강하고 정상 체중을 가지고 있는 사람에서는 근육이 전체 체질량의 40-50%를 차지하고 반면에 지방량은 20-35% 정도에 해당될 것이다. 비만한 사람에서는 지방량이 전체 체중의 40-60%를 차지할 것이고 이로 인해 전염증성 아디포카인(proinflammatory adipokine)들의 분비가 증가될 것이다. 또한 신체활동량은 적고 상대적으로 근육량 비율이 낮기 때문에 마이오카인 분비는 줄어든 것이다. 이러한 증거들은 향후 만성적으로 아디포카인들이 상승되어 있는 것은 대사적으로 인슐린저항성과 같은 유해한 효과가 발생하게 되고 반대로 마이오카인은 운동 시 근육 대사에 필수적이고, 유해한 아디포카인을 상쇄해 줄 것이라는 가설을 뒷받침해 줄 수 있을 것으로 생각된다. 물론, 근육과 지방의 관계가 아디포카인-마이오카인으로만 설명되는 단순한 것으로 보여지지는 않으며, 신경계와 마찬가지로 근육과 지방 간의 네트워크는 매우 복잡하게 얽혀 있음은 분명한 것으로 보인다. 하지만, 근육과 근육 내 지방 세포 간의 복잡한 회로가 밝혀지게 된다면, 노화로 인해 발생하는 근골격계 질환을 치료하는 데 중요한 전략을 제공해 줄 수 있을 것이다.

2. 지방과 뼈

비만은 골다공증의 방어인자라는 이론은 오랜 기간 동안 지속되어 왔다. 이러한 이론이 계속 도전받고 있으며, dual Energy X-ray absorptiometry (DXA)를 이용한 bone mineral density (BMD)와 체중과 신체조성과의 관련성에 대한 연구가 광범위하게 이루어지면서 지방과 뼈 사이의 어떠한 관련성이 있는지 조사되고 있다. BMD에 영향을 주는 신체조성성분 중 근육과 지방 둘 중에 어느 조직이 중요한지 아직 논란 중에 있으나 횡단면 또는 종적 연구에서 아동과 성인 모두에서 골량은 체중과 체질량지수와는 양의 상관관계가 있었다.^{36,37} 체중과 골량과의 양의 상관관계의 기전으로 몇 가지 제시되었는데, 체중이 많아지면 뼈, 특히 피질골에 기계적인 부하의 증가, 두 번째로, 지방량과 췌장의 베타세포로부터 나오는 골 활성화 호르몬(insulin,

amylin, resistin, and preptin)과의 관계, 마지막으로 골 활성화 아디포카인(estrogen, leptin, and adiponectin)으로 설명하고 있다.^{8,37} 그러나 체중과 골밀도와의 관계는 단순한 양의 상관관계만 있는 것은 아닌 것으로 보여진다. 우선 고도 비만을 가진 사람에게서 골밀도를 정확히 측정하는 것에는 몇 가지 오류가 발생할 수 있는데, 측정 시 자세에 의해 잘못 측정될 수 있고, DXA로 측정 시 지방량으로 인해 실제보다 높게 측정될 수 있고, quantitative CT로 측정 시 골수 내 지방으로 인해 실제보다 낮게 측정될 수 있다.⁸ 실제로 비만한 환자를 위우 회수를 한 후 DXA로 골밀도를 측정해 보면 골밀도 감소가 예상했던 감소치에 비해 훨씬 더 감소한 값으로 측정되는데, 이는 지방 감소치가 반영된 결과라 할 수 있다.³⁸ 또한 저체중은 골다공증성 골절의 위험인자이며, 여성에서의 지방은 골흡수율을 낮추는 것으로 알려져 왔다. 그러나, 지방의 골다공증 보호 이론을 반증하는 근거들도 있다. 저체중이 지방량이 적다를 의미하지는 않는다는 점과 골절의 고위험군인 쿠싱증후군 환자들에서 체중은 약간 늘어난 것에 비해 지방의 재분포가 상당히 나타나는데, 특히 골수의 지방과다가 빠르게 진행된다는 점이다.³⁹ 그동안 신체 조성에 관한 연구는 중년의 BMI 25 kg/m² 이상의 백인 남녀에서 많이 행해졌다. 대조적으로 백인을 제외한 921명의 20세에서 25세 사이의 여자들을 대상으로 한 연구에서는 지방량보다는 제지방량이 골밀도와의 관련성이 높은 것으로 나타났다. 평균 BMI 21 kg/m² 정도의 비만하지 않은 아시아계 남녀를 대상으로 한 연구에서는 지방비율이 골밀도와의 음의 상관관계를 보여 주었다.^{8,36} 특히, 40여년 전에 Meunier 등⁴⁰은 노인 여성들에서 81개의 장골 능선 생검들을 분석해 본 결과, 젊은 여성에 비해 골다공증을 가진 여성에서 골수 내에 지방축적이 더 악화되어 있음을 관찰하였다. 이후 연구들에서도 유사한 결과를 나타내 주었고, 골수 내 지방과 골형성률과는 음의 상관관계가 있음을 보여주었다.⁴¹⁻⁴³

배아 줄기세포(embryonic stem cell)로부터 유래된 중간엽 줄기세포와 조혈모세포는 골모세포(osteoblast)와 파골세포(osteoclast)로 각각 분화된다.⁴⁴ 중간엽 줄기세포는 골모세포 외에도 지방세포, 근육세포, 및 연골세포로 분화되고, 조혈모세포는 T세포, B세포, 및 대식세포 등과 같은 면역관련 세포로 분화된다. 하나의 줄기세포 내에서는 완전히 분화되기 전의 세포 간에 어느 정도 호환성을 가지고 있다. 분화다능성 골수 내의 중간엽 줄기세포는 몇 가지 필수적인 전사인자들의 영향을 받으며 골모세포가 된다. 다른 전사인자들, 예를 들어 C/EBP (CCAAT/enhancer binding proteins α , β , δ)와 PPARs (peroxisome proliferator-activated receptors α , γ 2, δ)가 작용 시 중간엽 줄기세포는 지방세포로 분화하게 된다.⁴⁵ 지방세포는 내분비(endocrine) 및 측분비(paracrine)적으로 이웃하고 있는 다른 세포들의 기능과 활성화에 영향을 주게 된다. 지방세포는 aromatase를 발현하여 테스토스테론이 에스트라디올로 전환되도록 하게 한다. 이들 전환으

로부터 생긴 부산물들로 인해 골수 내에 파골세포 생성을 억제하게 한다.⁴⁶ 이것은 폐경기 여성에서 증가된 체중이 낮은 골소실률과 관련이 있음을 뒷받침하는 근거가 될 수 있다. 이외에도 지방에서는 렙틴(leptin), 아디포넥틴(adiponectin), 아딤신(adipsin), IL-6, TNF- α 등이 분비하여 골 재형성에 영향을 주게 되는데, 렙틴은 교감신경계를 통해 골형성을 억제하는 것으로 알려져 있고 염증성 사이토카인인 IL-6와 TNF- α 또한 골형성에 장애를 줄 수 있다.⁴⁵ 이것은 오히려 비만이 골다공증의 악화 인자가 될 수 있음을 시사하는 근거가 될 수 있다. 이처럼 골과 지방 간에는 상당히 복잡한 상호작용을 하고 있는데, 향후 이러한 복잡한 경로를 밝히기 위해서는 유전적, 분자적, 그리고 세포수준에서의 광범위한 연구가 이루어져야 할 것이다.

3. 근육과 뼈

근육과 뼈는 각 기관의 성장, 발달 및 노화과정에서 아주 긴밀한 관련성을 맺고 있다. 특히, 근육의 기계적인 자극은 골의 성장에 있어 가장 중요하다고 오랫동안 믿어왔다. 그 근거로, 근위축은 골밀도의 감소와 골절발생의 위험성이 증가된다는 것과 노화로 인해 근육량의 감소와 근육 내 지방량의 증가(myosteatosis)는 연령증가에 따른 골밀도 감소와 낙상 및 골절 위험도와 밀접한 관련성이 있다는 것이 제시되어 왔다.^{47,48} 보툴리눔 독소로 인한 근육 마비가 생기면 골 감소가 일어난다는 점과 근수축 운동 시 성장기에 골량의 증가에도 영향을 미칠 수 있다는 점도 이를 뒷받침해 주는 근거가 될 수 있다.⁴⁹ 그러나, 근육의 기계적인 자극과는 독립적으로 근육 자체가 뼈의 형성과 회복에 긍정적인 역할을 하고 있음을 보여주는 근거들이 제시되고 있다.⁵⁰ 예를 들어, 골절 시에 근육도 같이 상처가 있는 경우 골절의 회복이 늦어진다는 것이 보고된 바가 있고,⁵¹ 개방성 골절 시에 근육판(muscle flap)을 골절부위에 덮게 되면 골절회복이 빨라진다는 연구 결과는 뼈의 형성과 회복에 있어 근육 자체의 건강상태가 근육의 기계적인 자극만큼이나 중요하다는 사실을 지지해 주고 있다.⁵²

근육 자체가 뼈의 형성에 영향을 준다면 과연 어떠한 경로로 영향을 주고 있는 것일까에 대한 물음에 대한 답으로 마이오카인에 주목하고 있다. 근육판이 단순히 골절부위에 혈관상(vascular bed)을 제공한 것이라면, 근육보다 더 많은 혈관밀도를 제공해 주는 피부판을 이용한 연구에서는 이러한 효과가 나타나지 않았다는 것과 배양근육 세포들에서의 배지가 배양연골세포의 세포외기질 합성에 영향을 주는 것으로 보아서는 근육이 뼈의 성장과 회복에 영향을 주는 성장인자를 분비하고 있음을 알 수 있다.^{53,54}

뼈에 영향을 끼치는 대표적인 마이오카인은 IGF-1 (insulin-like growth factor-1), FGF-2 (basic fibroblast growth factor-2), myostatin (GDF-8) 및 IL-15 등이 있다. IGF-1과 FGF-2는 각각 저항성 운동과 편심근수축에 의해 근육에서 분비되어 골 형성을 자극시키는 역할

을 하고^{55,56}, myostatin은 근육 손상 또는 위축 시 연골형성을 억제하고 골절의 회복을 억제하는 것으로 알려져 있다.⁵⁰ 저항성 운동 시에 근육조직에 IL-15도 높게 발현되며, IL-15를 과발현시킨 트랜스제닉 마우스는 지방량은 감소하고 골량은 증가하는 것으로 나타났다.^{57,58} 한편, 운동 시 간세포에서 분비가 증가되는 follistatin은 myostatin의 강력한 억제를 하며 골모세포의 무기질 침착의 증가를 시키는 것으로 알려져 있다.^{59,60} 마이오카인과 아디포카인뿐만 아니라 hepatokine(hepatokine)도 골 대사에 직접접적으로 작용을 하고 있음을 알 수 있다. 반대로 뼈에서 근육의 대사를 조절하거나 변화시키는 신호의 종류들과 기전에는 어떠한 것들이 있는지 생각해 볼 수 있다. 하지만, 아직 초보적인 단계에 머물러 있어, 향후 근육과 뼈의 상호작용의 기전을 밝히는 데 도움을 줄 수 있는 동물 모델개발과 분자와 세포생물학적인 영역에서의 개척이 요구되고 있다.

결론

근육, 뼈 및 지방의 상호 작용을 밝혀나가는 것은 아직 초보적인 단계에 있으나, 이들이 상호 의존적인 관계임을 틀림없이 보인다. 골다공증만 하더라도 신체조성의 변화에서 골밀도의 감소로만 생각해 오던 것이 지방골(fatty bone)이라는 개념으로 바뀌기 시작하였고, 근감소증 또한 근육의 감소만이 아닌 지방근(fatty muscle)으로 여기고 있다. 비만도 마찬가지로 단순히 지방화만을 의미하는 것이 아니라 여러 염증성 매개체들이 과도하게 반응하여 지방뿐만 아니라 근육과 뼈 등의 다른 기관에도 영향을 주는 질환으로 개념이 바뀌었다. 이제 더 이상, 이들 신체조성의 복잡한 관련성을 배제하고 골다공증, 근감소증, 또는 비만을 얘기하기가 어려워졌다. 세 질환을 함축한 osteo-sarcopenic obesity라는 용어를 사용한다 하더라도 임상에서 보여지는 다양한 비정상적인 신체조성 표현형들을 적절히 설명하기가 쉽지 않아 보인다. 또한 골다공증이나 근감소증 환자에서 뼈 또는 근육 내의 지방조직이 빈자리를 채우기 위해 있는 것인지, 아니면 지방의 침윤으로 인한 것인지 구별하는 것도 현재로서는 어려운 일이다. 따라서, 향후 이들 조직 간의 상호 기전을 밝히는 것이 매우 중요한 것으로 보인다. 이와 더불어 임상적인 측면에서, 이들 질환들의 치료에 적합한 유산소 운동, 저항성운동 및 복합운동을 포함한 운동요법 및 균형 있는 영양요법에 대한 연구는 신체조성의 불균형으로 인해 발생하게 되는 합병증을 예방하는 데 도움을 줄 것이다.

급속한 고령화 시대를 맞고 있는 현 시점에서 노화와 관련된 근감소증, 골다공증 및 비만은 이미 우리사회의 중요한 건강문제로 다가와 있다. 본 종설을 통해 신체조성과 관련된 이러한 질환들이 여러 형태의 표현형으로 나타나게 되고, 반대로 이들 표현형들은 병태생리학적 측면에서 많은 기전을 공유하고 있을 것으로 생각된다. 그러므로,

향후 뼈, 근육 및 지방 간의 상호작용에 대해 많은 관심과 함께 활발한 연구가 이루어지길 바라며, 이를 통해 근감소증, 골다공증, 비만과 같은 비정상적인 신체조성 표현형들에 대한 예방 및 치료법이 나오길 기대한다.

Conflicts of Interest

The author has no conflicts of interest to declare.

Acknowledgments

This research was supported by Priority Research Centers Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education, Science and Technology (2010-0020224).

요 약

근감소증, 골다공증 및 비만은 인구의 노령화와 더불어 유병률이 지속적으로 증가하고 있는 추세이다. 이들 질환들은 노인 인구의 신체기능의 감소 및 장애뿐만 아니라 사망률 증가에도 중대한 영향을 미치고 있다. 오랫동안 골다공증과 비만은 상호 배타적인 관계로 여겨져 왔다. 마찬가지로 근육량과 지방량도 서로 양의 상관관계가 있으므로 비만 환자에서 근감소증이 발생하는 경우는 드물 것으로 제시되어 왔다. 그러나, 근감소증, 골다공증 및 비만은 일반적으로 노화 과정에서 자주 같이 관찰되며, 최근의 연구는 근육, 뼈 및 지방 간의 상호작용으로 이 질환들이 상당한 연관성이 있음을 보여주고 있다. 이 질환들의 다양한 요인들과 각 질환들의 여러 조합으로 나타나는 다양한 표현형들로 인해 새로운 용어들이 등장하고 있으나 아직 많은 연구자들에게는 생소하게 여겨지는 용어들이 많다. 이들 새로운 용어들을 정리하는 것은 신체조성 변화에 따르는 문제들을 이해하는 데 도움을 줄 수 있을 것이다. 또한, 그동안 많은 생체 내외 연구들을 통해 신체조성의 각 조직들이 내분비계 기관으로서의 역할을 한다는 것을 알게 되었고, 각 조직들 간에는 활발한 교류가 이루어짐을 확인할 수 있었다. 앞으로 근육, 뼈, 지방 사이의 복잡한 관계를 밝히기 위해서는 각 조직에서 나오는 인자들이 다른 조직의 여러 세포와 이화/동화 과정에 어떠한 경로로 영향을 주는지에 대한 추가적인 규명이 더 필요할 것이다. 이러한 상호관계가 미시적에서부터 거시적 수준까지 밝혀지게 되면, 근감소증, 골다공증, 비만과 같은 비정상적인 신체조성 표현형들에 대한 예방 및 치료법 개발에도 많은 기여를 할 것으로 생각된다.

중심단어: 뼈, 지방, 근육, 신체조성

References

1. Grimby G, Saltin B. The ageing muscle. *Clin Physiol* 1983;3:209-18.
2. Hughes VA, Frontera WR, Wood M, Evans WJ, Dallal GE, Roubenoff R, et al. Longitudinal muscle strength changes in older adults: influence of muscle mass, physical activity, and health. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:B209-17.
3. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz AV, et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:1059-64.
4. Matkovic V, Jelic T, Wardlaw GM, Ilich JZ, Goel PK, Wright JK, et al. Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. Inference from a cross-sectional model. *J Clin Invest* 1994;93:799-808.
5. Kelly TL, Wilson KE, Heymsfield SB. Dual energy X-Ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. *PLoS One* 2009;4:e7038.
6. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010;39:412-23.
7. Ilich JZ, Kelly OJ, Inglis JE, Panton LB, Duque G, Ormsbee MJ. Interrelationship among muscle, fat, and bone: connecting the dots on cellular, hormonal, and whole body levels. *Ageing Res Rev* 2014;15:51-60.
8. Rosen CJ, Buxsein ML. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:35-43.
9. Clark BC, Manini TM. Sarcopenia $\neq$ dynapenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63:829-34.
10. Clark BC, Manini TM. What is dynapenia? *Nutrition* 2012;28:495-503.
11. Zoico E, Corzato F, Bambace C, Rossi AP, Micciolo R, Cinti S, et al. Myosteatosis and myofibrosis: relationship with aging, inflammation and insulin resistance. *Arch Gerontol Geriatr* 2013;57:411-6.
12. Goldspink G, Fernandes K, Williams PE, Wells DJ. Age-related changes in collagen gene expression in the muscles of mdx dystrophic and normal mice. *Neuromuscul Disord* 1994;4:183-91.
13. Zamboni M, Mazzali G, Fantin F, Rossi A, Di Francesco V. Sarcopenic obesity: a new category of obesity in the elderly. *Nutr Metab*

- Cardiovasc Dis 2008;18:388-95.
14. Kim TN, Park MS, Yang SJ, Yoo HJ, Kang HJ, Song W, et al. Body size phenotypes and low muscle mass: the Korean sarcopenic obesity study (KSOS). *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:811-7.
 15. Fearon K, Evans WJ, Anker SD. Myopenia-a new universal term for muscle wasting. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2011;2:1-3.
 16. Heber D, Ingles S, Ashley JM, Maxwell MH, Lyons RF, Elashoff RM. Clinical detection of sarcopenic obesity by bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr* 1996;64(Suppl 3):472-7.
 17. Roubenoff R. Sarcopenic obesity: the confluence of two epidemics. *Obes Res* 2004;12:887-8.
 18. Binkley N, Buehring B. Beyond FRAX: it's time to consider "sarcopenia". *J Clin Densitom* 2009;12:413-6.
 19. Binkley N, Krueger D, Buehring B. What's in a name revisited: should osteoporosis and sarcopenia be considered components of "dysmobility syndrome?". *Osteoporos Int* 2013;24:2955-9.
 20. Ormsbee MJ, Prado CM, Ilich JZ, Purcell S, Siervo M, Folsom A, et al. Osteosarcopenic obesity: the role of bone, muscle, and fat on health. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014;5:183-92.
 21. Jacob S, Machann J, Rett K, Brechtel K, Volk A, Renn W, et al. Association of increased intramyocellular lipid content with insulin resistance in lean nondiabetic offspring of type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 1999;48:1113-9.
 22. Levin K, Daa Schroeder H, Alford FP, Beck-Nielsen H. Morphometric documentation of abnormal intramyocellular fat storage and reduced glycogen in obese patients with Type II diabetes. *Diabetologia* 2001;44:824-33.
 23. Corpeleijn E, Hessvik NP, Bakke SS, Levin K, Blaak EE, Thoresen GH, et al. Oxidation of intramyocellular lipids is dependent on mitochondrial function and the availability of extracellular fatty acids. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;299:E14-22.
 24. Goodpaster BH, He J, Watkins S, Kelley DE. Skeletal muscle lipid content and insulin resistance: evidence for a paradox in endurance-trained athletes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5755-61.
 25. Meex RC, Schrauwen P, Hesselink MK. Modulation of myocellular fat stores: lipid droplet dynamics in health and disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009;297:R913-24.
 26. Goodpaster BH, Thaete FL, Kelley DE. Thigh adipose tissue distribution is associated with insulin resistance in obesity and in type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2000;71:885-92.
 27. Yim JE, Heshka S, Albu J, Heymsfield S, Kuznia P, Harris T, et al. Intermuscular adipose tissue rivals visceral adipose tissue in independent associations with cardiovascular risk. *Int J Obes (Lond)* 2007;31:1400-5.
 28. Pedersen BK. Muscles and their myokines. *J Exp Biol* 2011;214:337-46.
 29. Vettor R, Milan G, Franzin C, Sanna M, De Coppi P, Rizzuto R, et al. The origin of intermuscular adipose tissue and its pathophysiological implications. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;297:E987-98.
 30. McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature* 1997;387:83-90.
 31. McPherron AC, Lee SJ. Double muscling in cattle due to mutations in the myostatin gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:12457-61.
 32. Febbraio MA, Pedersen BK. Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ? *Exerc Sport Sci Rev* 2005;33:114-9.
 33. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, Keller C, Keller P, Plomgaard P, et al. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *J Muscle Res Cell Motil* 2003;24:113-9.
 34. Pedersen BK. Edward F. Adolph distinguished lecture: muscle as an endocrine organ: IL-6 and other myokines. *J Appl Physiol* (1985) 2009;107:1006-14.
 35. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1-α-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012;481:463-8.
 36. Wang MC, Bachrach LK, Van Loan M, Hudes M, Flegal KM, Crawford PB. The relative contributions of lean tissue mass and fat mass to bone density in young women. *Bone* 2005;37:474-81.
 37. Reid IR. Relationships among body mass, its components, and bone. *Bone* 2002;31:547-55.
 38. von Mach MA, Stoeckli R, Bilz S, Kraenzlin M, Langer I, Keller U. Changes in bone mineral content after surgical treatment of morbid obesity. *Metabolism* 2004;53:918-21.
 39. Adler RA, Rosen CJ. Glucocorticoids and osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:641-54.
 40. Meunier P, Aaron J, Edouard C, Vignon G. Osteoporosis and the replacement of cell populations of the marrow by adipose tissue. A quantitative study of 84 iliac bone biopsies. *Clin Orthop Relat Res* 1971;80:147-54.
 41. Rozman C, Feliu E, Berga L, Reverter JC, Climent C, Ferrán MJ.

- Age-related variations of fat tissue fraction in normal human bone marrow depend both on size and number of adipocytes: a stereological study. *Exp Hematol* 1989;17:34-7.
42. Justesen J, Stenderup K, Ebbesen EN, Mosekilde L, Steiniche T, Kassem M. Adipocyte tissue volume in bone marrow is increased with aging and in patients with osteoporosis. *Biogerontology* 2001;2:165-71.
 43. Verma S, Rajaratnam JH, Denton J, Hoyland JA, Byers RJ. Adipocytic proportion of bone marrow is inversely related to bone formation in osteoporosis. *J Clin Pathol* 2002;55:693-8.
 44. Aubin JE. Regulation of osteoblast formation and function. *Rev Endocr Metab Disord* 2001;2:81-94.
 45. Gimble JM, Robinson CE, Wu X, Kelly KA. The function of adipocytes in the bone marrow stroma: an update. *Bone* 1996;19:421-8.
 46. Cohen PG. Aromatase, adiposity, aging and disease. The hypogonadal-metabolic-atherogenic-disease and aging connection. *Med Hypotheses* 2001;56:702-8.
 47. Bianchi ML, Mazzanti A, Galbiati E, Saraifoger S, Dubini A, Cornelio F, et al. Bone mineral density and bone metabolism in Duchenne muscular dystrophy. *Osteoporos Int* 2003;14:761-7.
 48. Lang T, Cauley JA, Tylavsky F, Bauer D, Cummings S, Harris TB. Computed tomographic measurements of thigh muscle cross-sectional area and attenuation coefficient predict hip fracture: the health, aging, and body composition study. *J Bone Miner Res* 2010;25:513-9.
 49. Warner SE, Sanford DA, Becker BA, Bain SD, Srinivasan S, Gross TS. Botox induced muscle paralysis rapidly degrades bone. *Bone* 2006;38:257-64.
 50. Hamrick MW. The skeletal muscle secretome: an emerging player in muscle-bone crosstalk. *Bonekey Rep* 2012;1:60.
 51. Landry PS, Marino AA, Sadasivan KK, Albright JA. Effect of soft-tissue trauma on the early periosteal response of bone to injury. *J Trauma* 2000;48:479-83.
 52. Harry LE, Sandison A, Paleolog EM, Hansen U, Pearce MF, Nanchahal J. Comparison of the healing of open tibial fractures covered with either muscle or fasciocutaneous tissue in a murine model. *J Orthop Res* 2008;26:1238-44.
 53. Harry LE, Sandison A, Pearce MF, Paleolog EM, Nanchahal J. Comparison of the vascularity of fasciocutaneous tissue and muscle for coverage of open tibial fractures. *Plast Reconstr Surg* 2009;124:1211-9.
 54. Cairns DM, Lee PG, Uchimura T, Seufert CR, Kwon H, Zeng L. The role of muscle cells in regulating cartilage matrix production. *J Orthop Res* 2010;28:529-36.
 55. Hamrick MW, McNeil PL, Patterson SL. Role of muscle-derived growth factors in bone formation. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2010;10:64-70.
 56. Hamrick MW. A role for myokines in muscle-bone interactions. *Exerc Sport Sci Rev* 2011;39:43-7.
 57. Nielsen AR, Mounier R, Plomgaard P, Mortensen OH, Penkowa M, Speerschnieder T, et al. Expression of interleukin-15 in human skeletal muscle effect of exercise and muscle fibre type composition. *J Physiol* 2007;584:305-12.
 58. Quinn LS, Anderson BG, Strait-Bodey L, Stroud AM, Argilés JM. Oversecretion of interleukin-15 from skeletal muscle reduces adiposity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;296:E191-202.
 59. Hansen J, Brandt C, Nielsen AR, Hojman P, Whitham M, Febbraio MA, et al. Exercise induces a marked increase in plasma follistatin: evidence that follistatin is a contraction-induced hepatokine. *Endocrinology* 2011;152:164-71.
 60. Eijken M, Swagemakers S, Koedam M, Steenbergen C, Derkx P, Uitterlinden AG, et al. The activin A-follistatin system: potent regulator of human extracellular matrix mineralization. *FASEB J* 2007;21:2949-60.